

NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-20-001-06 (2020.10.)



의료기술재평가보고서 2020

항헤파린-PF4항체

[화학발광면역분석법]

의료기술재평가사업 총괄

박종연 한국보건의료연구원 보건의료근거연구본부 본부장
최지은 한국보건의료연구원 재평가사업단 단장

연구진

담당연구원

신호균 한국보건의료연구원 정책연구팀 주임연구원

부담당연구원

박지정 한국보건의료연구원 재평가사업단 부연구위원

주 의

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 수행한 의료기술재평가사업(NECA-R-20-001)의 결과보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 수행한 평가사업의 결과임을 밝혀야 하며, 평가내용 중 문의사항이 있을 경우에는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

요약문	i
I. 서론	1
1. 평가배경	1
2. 평가목적	5
II. 평가 방법	6
1. 체계적 문헌고찰	6
III. 평가결과	11
1. 문헌선정 결과	11
1.1 문헌선정 개요	11
1.2 선정문헌의 특성	12
2. 안전성 결과	12
3. 유효성 결과	13
3.1 진단정확성	13
3.2 근거합성을 위한 메타분석	16
3.3 참조검사별 민감도 분석	19
3.4 4T score 시행여부별 민감도 분석	22
4. 비용관련 분석결과	27
5. 선택문헌의 비뚤림위험 평가결과	28
IV. 요약 및 결론	30
1. 연구결과 요약	30
2. 결론 및 제언	30
V. 참고문헌	32
VI. 부록	35
1. 의료기술재평가위원회	35
2. 소위원회	36
3. 문헌검색 전략	37
4. 최종 선택문헌 목록	41
5. 자료추출 서식	42
6. 비뚤림위험 평가도구	43

표 차례

표 1.1 진단검사의 종류	3
표 1.2 항헤파린-PF4항체[화학발광면역분석법] 행위정의	4
표 2.1 PIC(R)O-TS 세부 내용	7
표 2.2 문헌 선택 배제기준	8
표 2.3 자료추출 내용	9
표 3.1 평가에 선택된 문헌	12
표 3.2 항헤파린-PF4항체[화학발광면역분석법]의 진단정확성: 민감도, 특이도	14
표 3.3 항헤파린-PF4항체[화학발광면역분석법]의 진단정확성 상세: 양성/음성예측도, 우도비, 정확도	15

그림 차례

그림 1.1 HIT의 발생기전	1
그림 3.1 문헌선정 흐름도	11
그림 3.2 통합민감도: HIT-IgG	16
그림 3.3 통합특이도: HIT-IgG	16
그림 3.4 SROC곡선:HIT-IgG	17
그림 3.5 통합민감도: HIT-IgGAM	17
그림 3.6 통합특이도: HIT-IgGAM	18
그림 3.7 SROC 곡선: HIT-IgGAM	18
그림 3.8 참고표준검사 SRA의 통합민감도:HIT-IgG	19
그림 3.9 참고표준검사 SRA의 통합특이도:HIT-IgG	19
그림 3.10 참고표준검사 HIPA의 통합민감도: HIT-IgG	20
그림 3.11 참고표준검사 HIPA의 통합특이도: HIT-IgG	20
그림 3.12 참고표준검사 PAT의 통합민감도: HIT-IgG	21
그림 3.13 참고표준검사 PAT의 통합민감도:HIT-IgG	21
그림 3.14 4Ts 시행 HIT-IgG 검사의 통합민감도	22
그림 3.15 4Ts 시행 HIT-IgG 검사의 통합특이도	22
그림 3.16 4Ts 시행 HIT-IgG 검사의 SROC곡선	23
그림 3.17 4Ts 시행 HIT-IgGAM 검사의 통합민감도	23
그림 3.18 4Ts 시행 HIT-IgGAM 검사의 통합특이도	24
그림 3.19 4Ts 시행 HIT-IgGAM 검사의 SROC곡선	24
그림 3.20 4Ts 미시행 HIT-IgG 검사의 통합민감도	25
그림 3.21 4Ts 미시행 HIT-IgG 검사의 통합특이도	25
그림 3.22 4Ts 미시행 HIT-IgGAM 검사의 SROC곡선	26
그림 3.23 4Ts 미시행 HIT-IgGAM 검사의 통합민감도	26
그림 3.24 4Ts 미시행 HIT-IgGAM 검사의 통합특이도	27
그림 3.25 QUADAS-2 비뚤림위험과 적용가능성 우려 그래프	28
그림 3.26 QUADAS-2 비뚤림위험과 적용가능성 우려 요약 그래프	29

요약문 (국문)

평가 배경

항헤파린-PF4 항체[화학발광면역분석법]은 헤파린 유도성 혈소판 감소증(Heparin-Induced Thrombocytopenia, 이하 HIT)이 의심되는 환자를 대상으로 화학발광면역검사법을 이용하여 헤파린-PF4 결합체에 대한 항체 유무를 확인하여 헤파린 유도성 혈소판 감소증을 진단하는 검사법이다. 동 기술은 2013년 신의료기술평가결과 신의료기술(제2013-101호)로 평가되었으며, 이후 2015년 3월 개최된 의료행위전문평가위원회 결정에 따라 ‘항헤파린/PF4항체 [화학발광면역분석법]’으로 당해 7월 비급여 목록에 등재(제2015-129호)되었다. 동 기술은 보장성 강화를 위한 검토가 필요하여 2020년 제3차 의료기술재평가위원회(2020.03.20.)에서 재평가 안건으로 선정됨에 따라 신의료기술 평가 근거 업데이트를 수행하였다. 이후 제10차 의료기술재평가위원회(2020.10.16.)에서 항헤파린-PF4 항체[화학발광면역분석법]의 안전성 및 유효성 평가 결과를 최종 심의하였다.

평가 방법

항헤파린-PF4 항체[화학발광면역분석법]에 대한 안전성 및 유효성 평가는 체계적 문헌고찰을 통해 수행하였다. 모든 평가방법은 연구목적에 고려하여 “항헤파린-PF4 항체[화학발광면역분석법]평가 소위원회(이하 ‘소위원회’라 한다)”의 심의를 거쳐 확정하였다. 평가의 핵심질문은 1) HIT 의심환자의 진단에 있어 화학발광면역분석법을 활용한 항헤파린-PF4 항체검사의 유효성은 어떠한가? 2) 화학발광면역분석법을 활용한 항헤파린-PF4 항체검사의 비용 또는 비용효과성은 어떠한가? 이었다. 안전성은 본 검사법이 혈액에서 채취하여 체외에서 이루어지는 검사이므로 인체에 직접적 위해를 가하지 않는 것으로 평가하였다. 유효성은 진단정확성(민감도/특이도, 양성/음성예측도, 양성/음성우도비) 및 경제성관련 결과변수로 평가하였다.

문헌검색은 국외 3개, 국내 5개 데이터베이스에서 검색하였으며, 문헌선정 및 배제기준에 따라 두 명의 검토자가 독립적으로 선별하고 선택하였다. 문헌의 비뚤림위험 평가는 QUADAS-2를 사용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하여 의견합의를 이루었다. 자료추출은 미리 정해놓은 자료추출 양식을 활용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였으며, 의견 불일치가 있을 경우 제3자와 함께 논의하여 합의하였다. 자료분석은 사전에 정의된 진단정확성 관련 결과변수에 대해 메타분석을 활용하여 결과합성을 수행하였으며, 참조검사 및 4T score 수행여부에 따른 하위군 분석을 통해 민감도분석을 시행하였다.

평가 결과

항헤파린-PF4 항체[화학발광면역분석법] 평가에 선택된 문헌은 총 10편으로 모두 국외문헌이었다. 연구에 포함된 문헌 중 2편은 과거 신의료기술평가보고서에 포함된 문헌으로, 본 평가에도 반영하였다. 문헌의 비뚤림위험 수준은 낮은 것으로 분석되었다.

안전성

동 검사의 안전성은 환자의 채혈과정 외에는 환자에게 직접적인 위해를 가하지 않아 검사 수행에 따른 안전성에는 문제가 없는 것으로 평가하였다.

유효성

유효성은 총 10편의 진단법 평가연구를 근거로 진단정확성을 평가하였다.

세로토닌분비능검사, 혈소판 응집검사, 유세포분석법을 참고표준검사로 하여 분석한 결과, HIT-IgG의 민감도 범위는 0.667에서 1.000, 특이도의 범위는 0.734에서 0.970으로 보고되었으며, HIT-IgGAM의 민감도는 0.667에서 1.000, 특이도는 0.730에서 0.970으로 보고되었다.

HIT-IgG 검사의 통합민감도는 0.95(95%CI 0.90, 0.98)이었으며, 통합특이도는 0.94(95%CI 0.92, 0.96)으로 분석되었으며, HIT-IgGAM 검사의 통합민감도는 0.96(95%CI 0.90, 0.99), 통합특이도는 0.82(95%CI 0.80, 0.85)로 분석되어 민감도와 특이도가 높은 검사법으로 확인된다.

비용관련 분석의 경우 2편에서 보고되어 문헌적 근거는 충분하지 않았으나, 동 검사 활용 시 헤파린 유도 혈소판 활성화 검사(Heparin-Induced Platelet Activation test, HIPA) 대비 연간 50건의 검사 건수를 줄여 검사 및 대체 항응고제의 비용을 절감 할 것으로 보고하였다.

결론 및 제언

항헤파린-PF4 항체[화학발광면역분석법] 소위원회에서는 이러한 문헌적 근거를 토대로 다음과 같이 평가하였다.

항헤파린-PF4 항체[화학발광면역분석법] 검사는 헤파린 유도성 혈소판 감소증이 의심되는 환자를 대상으로 헤파린-PF4 결합체에 대한 항체 유무를 확인하여 헤파린 유도성 혈소판 감소증을 신속히 진단할 수 있는 검사로 안전성, 유효성, 경제성에 대한 근거가 있는 검사법으로 평가하였다.

이에 의료기술재평가위원회는 항헤파린-PF4 항체[화학발광면역분석법] 검사를 권고함(권고등급 I-a)으로 심의하였다.(2020.10.16.)

주요어

헤파린 유도성 혈소판 감소증, 항헤파린-PF4 항체, 화학발광면역분석법, 면역검사.

Heparin-Induced Thrombocytopenia, Anti-Heparin Platelet Factor 4 Antibody, Chemiluminescence Immunoassay.

1. 평가배경

1.1 평가대상 의료기술

항헤파린-PF4항체[화학발광면역분석법]은 자가면역질환검사의 일종으로 헤파린-PF4 결합체에 대한 항체 유무를 확인하여 HIT를 진단하는 검사법으로 이소루미놀이 표지된 IgG항체가 결합된 자성 마이크로입자에 포획된 Heparin/PF4 IgG에 화학발광반응을 촉발시켜 나타나는 빛을 화학발광 분석기(ACL Acustar luminometer)를 이용하여 RLU(Relative light units)단위로 측정하는 검사이다.

본 평가대상 기술은 신의료기술평가를 거쳐 비급여 목록에 등재(고시 제2015-129호, 2015.07.22.)된 이후 보장성 강화를 위한 검토가 필요하여, 2020년 제3차 의료기술재평가위원회 (2020.03.20.)에서 안전으로 선정되어 근거 업데이트를 수행하고자 하였다.

1.1.1 질병의 특성 및 질병부담

헤파린 유도성 혈소판 감소증(Heparin-Induced Thrombocytopenia, 이하 HIT)는 혈소판 내 존재하는 platelet factor 4 (PF4)와 헤파린, 그리고 이 두 인자가 결합될 때 생성되는 항체(항헤파린/PF4 항체, HIT항체)가 혈소판을 활성화시켜 혈소판의 감소와 혈전색전이 발생하는 면역질환이다(정희진 등 2006).

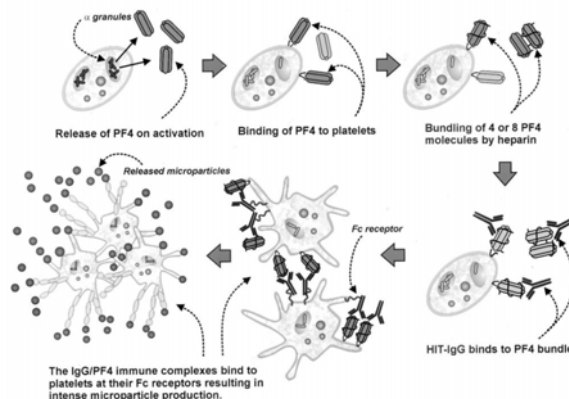


그림 1.1 HIT의 발생기전

* 출처 : Kelton (2005)

헤파린은 혈소판의 알파 그라놀에 붙어있는 PF4와 결합하여 헤파린-PF4 복합체를 형성하고, 헤파린에 재노출되면 특이항체(IgG)가 형성되어 헤파린-PF4 복합체와 반응하여 순환하는 혈소판의 Fc 수용체에 결합한다(송석원 등 2002). 헤파린-PF4 항체 복합체는 혈소판의 활성화와 PF4 분비를 야기하고, 활성화된 혈소판이 응집되어 수명보다 빨리 제거됨으로써 혈소판 감소증 및 혈전증이 발생한다(최희정 등 2006). 혈소판 감소를 보이는 환자들 중 항헤파린/PF4 항체가 양성이어도 증상이 나타나는 경우가 많지 않으므로 HIT 진단 시 임상증상과 검사실 소견이 모두 중요하며, 파종혈관내응고, 감염, 패혈증, 수혈, 다기관기능부전, 항생제나 항부정맥제 같은 약물 등 다른 원인으로 설명되지 않는 혈소판 감소와 항헤파린/PF4 항체가 입증될 때 확실하게 진단할 수 있다(재인용: 정희진 등 2006).

헤파린 유도성 혈소판 감소증(HIT)은 2가지 형태로 나눌 수 있고 헤파린/PF4 항체 복합체에 의한 HIT는 2형에 속하며 1형에 비해 심한 혈소판 감소증이 생기고($100,000/\mu\text{L}$ 이하) 이전에 헤파린에 노출되지 않은 경우 헤파린 투여 4~12일 후에, 헤파린에 노출되었던 환자는 헤파린 재투여 1~9일 후에 발생할 수 있다(최희정 등 2006). 현재까지 HIT에 대한 국내 발생률은 평균 1~10% 정도로 보고하고 있으나, 가장 흔하게 헤파린이 사용되는 관상동맥 질환에서는 알려진 바가 없다(재인용: 김민주 등 2005). 혈관 내에 혈전증이 형성되면 사지 경색, 뇌졸중, 심근경색 등을 유발하고 특히 다발성 장기부전이 발생하여 최고 30%의 사망률을 보인다(김재범 등 2010).

1.2 진단전략

HIT의 진단은 이전에 헤파린을 투여 받은 적이 없는 환자에서 정주 혹은 피하주사로 헤파린을 투여를 시작하고 5일 이상 경과한 후 원인 모르게 2일간 연속적으로 혈소판이 $100 \times 10^9/\text{L}$ 미만이거나 이전에 저혈소판증이 있었던 경우 혈소판이 50% 이상 감소하는 저혈소판증이 있을 때 고려할 수 있다. 또, 새로운 혈전이 발생하거나, PF4 항체 검사에서 양성 소견을 보이는 경우 진단에 도움이 될 수 있다(질병관리청, 2016).

임상적인 지표로 HIT를 예측하기 위한 점수체계로 혈소판 감소증, 헤파린 노출에 비한 혈소판 감소의 시기, 혈전증과 기타 합병증, 혈소판 감소증의 다른 원인을 점수화하는 4Ts 점수체계¹⁾가 있으며, 혈소판 감소증의 발생 시기, 혈소판 감소증의 다른 원인, 헤파린을 중단 후 혈소판 감소증 회복 여부와 재투여 시 재발 여부, 혈전증, HIT의 면역검사 및 기능검사를 점수화하는 Chong 점수가 있다(박재현 등 2015, 재인용).

4Ts 점수체계를 기준으로 할 경우, 3점 이하라면 HIT가 아닌 다른 원인으로 혈소판의 감소가 나타나는 것으로 간주하여 헤파린 치료를 중단하지 않는다. 반면 4점 이상인 경우, 혈소판 감소의 다른 원인을 찾을 수 없다면 대체 항응고제를 투여하며 HIT 확진을 위한 검사를 시행한다(Cuker et al. 2012).

1.3 현존하는 검사법

HIT 확진을 위해서는 Heparin-PF4 항체의 생성 여부를 평가해야 하며, 그 방법으로는 헤파린에 의해

1) 4T's score: Thrombocytopenia, Thrombosis, Timing, and other causes of Thrombocytopenia

혈소판이 활성화되는 것을 기능적으로 증명하는 기능검사인 세로토닌 분비검사, 혈소판 응집검사, 헤파린유도혈소판 활성화검사와, 헤파린/PF4 복합체에 대한 특이항체의 존재를 증명하는 면역검사인 효소면역검사법, 입자겔 면역분석법, 그리고 유세포분석법 등이 있다. 항헤파린-PF4 항체검사는 기능적인 검사로 확인하는데, 세로토닌 분비검사와 헤파린유도혈소판활성검사가 있으나 시행하기 어려워 주로 면역학적인 방법을 이용하고 있다(박재현 등 2015, 재인용).

표 1.1 진단검사의 종류

방법	종류 및 특성
기능검사 (Functional assay)	1) 세로토닌 분비검사 (Serotonin Release Assay, SRA) 혈소판이 활성화될 때 분비되는 세로토닌을 측정하는 검사이다. 민감도와 특이도가 높아 HIT의 진단에 참조기준 검사로 활용되고 있으나, 방사선에 노출될 위험이 있고 검사방법이 복잡하며 시간이 오래 걸리는 단점이 있다.
	2) 혈소판 응집검사 (Platelet Aggregation Test) 구연산첨가 혈소판공부혈장과 표준 혈소판 응집측정기를 사용하는 초기 분석방법 중 하나이다. 민감도가 낮은 편이고, 환자/대조혈장으로 검사를 한번만 시행할 수 있기 때문에 민감도와 특이도를 높이기 위한 조작들을 제한하는 문제점이 있다(Warkentin 2002).
	3) 헤파린유도혈소판활성화검사 (Heparin-Induced Platelet Activation test, HIPA) 일정 농도의 헤파린 존재 하에서 환자의 혈청이 정상 혈소판의 응집능을 활성화시키는지 조사하는 검사 방법으로(송규섭 등 2006), 기술적인 측면에서 상대적으로 수행이 용이하여 많이 이용되고 있다.
면역검사 (Immunological assay)	1) 효소면역검사법 (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA) 헤파린/PF4가 부착된 판에 혈청을 반응시킨 후 2차 항체를 이용하여 HIT를 진단하는 방법이다. 95% 이상의 민감도를 보이고 검사방법이 쉬우며 결과가 빨리 나오지만, 많은 환자들에서 항체가 나타나더라도 임상적인 헤파린 유도성 혈소판 감소증이 발생하지 않으며 IgG, IgA, IgM에 대한 모든 항체를 검출하기 때문에 특이도가 낮은 단점이 있다(Bakchoul et al 2009; 최희정 등 2006).
	2) 입자겔 면역분석법 (Particle Gel Immunoassay, PaGIA) 붉은색의 중합체 입자와 환자 혈청내의 특이항체를 반응시켜 응집된 입자와 응집되지 않은 입자를 분리하는 방법이다. 20분 이내의 빠른 시간에 항체를 검출할 수 있고 효소면역검사법과 86%의 일치율을 보이거나, 민감도와 특이도에 대한 정확한 보고는 없다(Meyer et al 1999).
유세포분석법 (Functional Flow Cytometric Assay)	세포내 항원, 핵 성분 등을 측정하여 입자를 유세포분석기에 주입하고 flow chamber를 지날 때 레이저 빔과 만나서 발생하는 신호를 통해 측정하는 방법이다. 세로토닌 분비검사와 높은 연관성을 가지며, 검사 시간이 짧고 방사선에 노출되지 않는다는 장점이 있다(Tomer 1997).

1.4 국내외 급여현황

1.4.1 국내현황

동 기술은 2013년 3월 신의료기술평가위원회에서 ‘항헤파린/PF4항체[화학발광면역분석법]’ 으로 승인되었으며, 이후 2015년 3월 개최된 의료행위전문평가위원회 결정에 따라 ‘항헤파린/PF4항체 [화학발광면역분석법]’으로 당해 7월 비급여 목록에 등재되었다.

본 검사법의 행위정의는 다음 표 1.3과 같다.

표 1.2 항헤파린-PF4 항체[화학발광면역분석법] 행위정의

구분	내용		
행위명	(한글) 항헤파린/PF4 항체 [화학발광면역검사] (영문) Anti-Heparin/PF4 antibody [Chemiluminescence Immunoassay]		
분류번호 / 코드	노-436 / CZ436	급여여부	비급여
목적	헤파린/PF4 결합체에 대한 항체 유무를 확인하여 헤파린 유도성 혈소판 감소증 진단		
대상	헤파린 유도성 혈소판 감소증(HIT) 의심환자		
실시방법	환자에서 채취한 정맥혈을 신선한 혈청(혈청분리관 포함) 또는 혈장(항응고제: Trisodium Citrate)으로 전처리함 자성 마이크로입자(paramagnetic microparticles)와 검체를 혼합·배양하여 자성 마이크로 입자 분리 후 세척단계를 거쳐 잔류검체를 제거함 이소루미놀이 표지된 항인 IgG항체로 구성된 추적자(tracer)를 가한 후 두 번째 배양과 분리, 세척단계를 거침 화학발광반응을 촉발시키는 시약을 가하여 나타나는 빛을 화학발광분석기를 통해 RLU단위로 측정함 양성 및 음성대조혈장의 결과가 일치하는지 확인함		
장점	혈장을 이용한 검사이므로 혈소판 감소증이 심한 환자에게도 측정이 가능하며, 검사 결과를 비교적 빠르게 확보할 수 있음 (소요시간: 약 30분)		
단점	상대적으로 민감도가 낮고 비용이 높음		
비용	약 8~10만원		
유사의료기술	혈소판응집능검사 (나-164)		

1.4.2 국외

항헤파린-PF4 항체[화학발광면역분석법]의 대상기기인 HemosIL AcuStar HIT-IgG (PF4-H) Assay 와 HemosIL AcuStar HIT Controls는 미국 FDA의 Automated, chemiluminescent immunoassay (CIA) 검사기기로 승인을 받았다(승인일자 2017.10.16.)²⁾. 국외 보험권의 급여적용 여부는 확인할 수 없었다.

1.5 선행연구

1.6.1 신의료기술평가 보고서

1.5.1.1 헤파린/PF4 항체검사 (2009)

여러 항체검사 중 헤파린 또는 polyvinylsulfonate와 결합한 PF4에 반응하는 IgG, IgM, IgA의 항체를 확인하는 ‘효소면역검사법(enzyme immunoassay, EIA)’에 대한 신의료기술평가를 수행하였다.

평가결과, 환자의 말초혈액을 채혈하여 검체를 채취한 후 체외에서 이루어지므로 채혈과정 외에는 환자에게 직접적인 위해를 가하지 않으므로 검사의 안전성 측면에서 문제가 없는 것으로 판단하였다. 검사의 유효성과 관련하여, 민감도는 높은 반면 특이도가 낮아 확진검사로 활용되기에는 어려운 것으로 평가하였다. 또한 광학밀도와 임상적 진단과의 상관성 또한 일관되지 않아, 임계값이 확립되지 않은 검사로

2) 미국 FDA CLASSII (510(k))승인: No. K170854

평가하였다.

1.5.1.2 항헤파린/PF4항체[화학발광면역검사] (2013)

2013년 신의료기술평가에서 ‘항헤파린/PF4항체[화학발광면역분석법]’ 검사의 안전성 및 유효성을 신속평가 하였으며 진단법 평가연구 총 3편을 바탕으로 문헌적 근거를 통해 평가하였다. 안전성·유효성 평가결과, 검체를 채취한 후 체외에서 이루어지므로 환자에게 직접적인 위해를 가하지 않아 안전한 검사이며, 진단정확성이 우수하고 비교검사와의 일치도가 수용 가능한 수준으로 유효성이 있는 검사인 것으로 평가하였다(보건복지부 고시 제2013-101호, 2013.6.27.).

1.6.2 검사의 유효성 관련 체계적 문헌고찰

1.6.2.1 Sun (2016)

HIT 의심환자를 대상으로 수행한 진단법 평가연구들에 대하여 효소면역검사법(ELISA) 대비 화학발광면역분석법 (CLIA) 등의 신속면역검사(rapid immunoassays, RI)를 연구한 총 23편의 문헌을 선택하여 체계적 문헌고찰을 수행하였다.

IgG-Specific RI 검사는 의심환자에서 효소면역검사법(ELISA)에 비해 진단정확성이 향상되어 오진과 과잉치료를 줄일 수 있음을 보고하였다.

1.6.2.2 Nagler (2016)

HIT 의심환자를 대상으로 효소면역검사법을 포함한 여러 진단검사 방법의 진단정확성에 대하여 총 49개 문헌을 선택하여 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 그 결과 진단방법 간 항체의 특성, 제조업체, 임계값, 응용 프로그램, 고용량 헤파린 확인단계 등에 따라 진단의 정확성에 유의한 차이가 있는 것으로 보고하였다.

2. 평가목적

동 기술은 급여항목으로 전환예정인 항목 중 신의료기술평가를 받은 기술에 해당하여 본 연구를 통해 신의료기술평가 이후 임상적 효과성(유효성)에 대한 근거를 업데이트하며, 더불어 비용효과성에 대한 근거를 종합적으로 평가함으로써 정책적 의사결정 시 참고자료를 제공하고자 하였다.

1. 체계적 문헌고찰

1.1 개요

체계적 문헌고찰을 통해 항헤파린-PF4 항체검사의 유효성 관련 근거를 업데이트하며, 비용효과성 등 경제성에 대해 가용한 자료를 바탕으로 현존하는 연구결과를 종합적으로 검토하였다.

1.2 PICO-T(timing)S(study design)

본 평가의 핵심질문은 아래와 같다.

- 1) HIT 의심환자의 진단에 있어 화학발광면역분석법을 활용한 항헤파린-PF4 항체검사의 유효성은 어떠한가?
- 2) 화학발광면역분석법을 활용한 항헤파린-PF4 항체검사의 비용 또는 비용효과성은 어떠한가?

위 핵심질문을 위한 체계적 문헌고찰의 세부사항(PICO-TS)은 다음과 같다.

표 2.1 PIC(R)O-TS 세부 내용

구분	세부내용
Patients (대상환자)	헤파린 유도성 혈소판 감소증(HIT) 의심환자
Index test (중재검사)	항헤파린/PF4 항체 [화학발광면역분석법]
Comparator tests (비교검사)	1) 기능검사 (Functional assay) <ul style="list-style-type: none"> · 세로토닌 분비능 검사 (14C-Serotonin Release Assay, SRA) · 헤파린 유도성 혈소판 활성화 검사 (Heparin-Induced Platelet Activation test, HIPA) · 혈소판 응집능 검사 (Platelet Aggregation Test, PAT) 2) 면역검사 (Immunological assay) <ul style="list-style-type: none"> · 입자겔 면역분석법 (Particle Gel Immunoassay, PaGIA) · 효소면역검사 (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA) 3) 유세포분석법 (functional flow cytometric assay)
Reference tests (참고표준)	<ul style="list-style-type: none"> · 세로토닌 분비능 검사 (14C-Serotonin Release Assay, SRA) · 혈소판 응집능 검사 (Platelet Aggregation Test, PAT) · 입자겔 면역분석법 (Particle Gel Immunoassay, PaGIA) · 유세포분석법 (functional flow cytometric assay)
Outcomes (결과변수)	1) 진단정확성 <ul style="list-style-type: none"> · 민감도 (sensitivity), 특이도 (specificity) · 양성/음성예측도 (positive/negative predictive value) · 양성/음성우도비 (positive/negative likelihood ratio) 2) 경제성 관련 결과변수 <ul style="list-style-type: none"> · 비용, 비용-효과성 (Incremental Cost-Effectiveness Ratio, ICER) · 순화폐편익 (Net monetary benefit)
Time (추적관찰기간)	제한하지 않음
Study Design (연구설계)	무작위 비교임상연구, 횡단면적 연구 및 진단법 평가연구, 경제성 평가연구
Language (출판언어)	한국어, 영어

1.3 문헌검색

다음의 국내외 검색원을 활용하였다.

- 국외: Ovid-MEDLINE, Ovid-EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
- 국내: KoreaMed, 한국의학논문데이터베이스(KMbase), 학술데이터베이스(KISS), 한국교육학술정보원(RISS), NDSL(국가과학기술정보센터)

PICO 형식에 의해 범위를 구체화하며, 사전검색을 통해 주요 개념어와 관련 용어를 최대한 파악, 소위원회의 심의를 통해 확정된 후 수행하였다.

출판년도는 신의료기술평가결과가 고시된 시점인 2013년에서 1년 전부터 현재까지로 제한하였다. 검색어 확정 후 최종 검색어는 소위원회를 통해 확정하였다([부록] 문헌검색 전략 참조).

1.4 문헌선정

문헌은 두 명의 검토자가 독립적으로 수행 후 합의를 통해 최종 선정하였다.

문헌선정 과정을 Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis (PRISMA) 흐름도로 제시하였다.

경제성 관련 선행연구의 경우, 해당 검사법과 관련한 연구가 부족하여 작성된 국내외 권고문 등을 추가로 수기 검색하여 보완하고자 하였다.

표 2.2 문헌 선택배제 기준

선택기준 (Inclusion criteria)	배제기준 (Exclusion criteria)
<ul style="list-style-type: none"> · 사전에 정의한 연구대상으로 연구한 문헌 · 사전에 정의한 중재검사에 대해 연구한 문헌 · 사전에 정의한 비교군과 비교되어 연구한 문헌 · 사전에 정의한 결과지표를 하나 이상 보고한 문헌 · 사전에 정의한 연구유형에 해당하는 문헌 	<ul style="list-style-type: none"> · 동물실험(non-human) 및 전임상시험 연구 (pre-clinical studies) · 원저(original article)가 아닌 연구(non-systematic reviews, editorial, letter and opinion pieces etc) · 회색문헌인 경우 · 사례보고(case report)인 연구

1.5 비뚤림위험 평가

포함된 문헌의 비뚤림위험 평가를 위해 두 명의 연구자가 평가를 독립적으로 수행하고, 판정 결과는 합의를 통해 도출하였다.

연구설계에 따른 평가도구는 다음과 같이 설정하였다.

- 선택된 문헌의 비뚤림 위험은 진단법 평가도구 QUADAS-2(Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2)를 활용하였다(Whiting et al., 2011).
- 비용효과성, 경제성평가 등의 연구에 대해서는 문헌의 질을 정성적으로 평가하였다.

1.6 자료추출

검사의 유효성 평가에 필요한 자료를 모두 추출하기 위한 기본서식을 작성하여, 시범 추출 후 소위원회에서 논의 후 확정하여 사용하였다.

추출한 자료의 주요 내용은 연구의 일반적 특성(국가, 유형, 연구대상, 비교기술, 근거수준 등), 연구대상의 특성, 중재특성, 결과변수 등 이었다.

두 명의 연구자가 독립적으로 자료 추출을 수행하며, 의견의 불일치가 있을 경우 제3자와의 논의를 통해 합의하였다.

표 2.3 자료추출 내용

구분	주요내용
연구특성	· 저자, 출판연도, 연구국가, 연구설계, 연구비 지원 · 비뮴림위험 평가도구에 의한 판정결과
연구대상	· 연구대상 특성: 대상자 정의, 대상자 수, 연령 · 연구환경: 장소, 시기, 임상현장 상태
연구방법	· 중재검사 (제조사, 진단시약) - HemosIL AcuStar HIT-IgG, HemosIL AcuStar HIT-total antibody (Ab) (Instrumentation Laboratory, USA) 등 · 비교검사 · 참고표준검사 · 각 검사별 임계값
연구결과	· 진단정확성 · 비용효과성 등 경제성

1.7 자료합성

1.7.1 진단정확성

사전에 정의된 진단정확성 관련 결과변수를 요약하였다.

메타분석 시, 이질 성 검정은 우선 시각적으로 숲그림(forest plot)을 확인하였으며, I^2 통계량을 기준으로 문헌간 통계적 이질성을 판단하였다. I^2 통계량을 기준으로 0-25% 은 이질성이 나타나지 않는 것으로, 25-50%는 낮은 수준, 50-75%는 중등도 수준, 75-100%는 이질성이 높은 것으로 해석하였다(Cochrane 2011).

기본분석 이외에 참조검사와, 4T score 수행여부별 민감도 분석을 추가적으로 수행하였다.

통계분석은 Metadisk 1.4와 Review Manager 5.4를 사용하여 수행하였다.

1.7.2 비용효과성

국가별 보건의료체계와 비교 진단검사법의 이질성을 고려하여 질적 분석을 수행하였다.

1.8 위원회 운영

소위원회는 총 6인으로 구성하였다.

본 연구와 이해상충이 없는 임상 전문가를 무작위로 선정하였으며, 재평가위원회 의견에 따라 순환기내과,

마취통증학과, 혈액종양내과, 흉부외과, 진단검사의학과, 근거기반의학 분야의 전문가를 1인씩 배정하였다.

정기적인 내부 연구진 회의 개최를 통해 연구방향 및 진행 상황을 점검하였으며, 총 3회의 소위원회를 통해 평가를 위한 프로토콜 확정, 문헌선정, 자료분석, 결과도출 및 작성된 보고서의 검토 등 모든 평가방법을 소위원회에서 결정하였다.

1. 문헌선정 결과

1.1 문헌선정 개요

국내·외 데이터베이스를 통해 총 1,080편(국외 792편, 국내 288편)이 검색이 되었으며 제목과 초록 검토를 통해 총 664편(국외 662, 국내 2편)을 1차 선별하였다. 이후 원문(full text) 검토와 소위원회 최종 검토를 거쳐 총 10편(국외)의 문헌을 최종 연구에 포함하였다. 이전 신의료기술평가에서 선택된 문헌 3편 중 2편은 본 평가에도 반영하였으며 1편(Davidson et al., 2011)의 경우 화학발광면역분석법을 활용하지 않은 연구로 확인됨에 따라 소위원회 검토 후 선택문헌에서 제외하였다.

문헌선정 흐름도는 아래 그림 3.1과 같으며, 최종 선정된 문헌의 연구특성은 표 3.1에 요약하여 제시하였다.

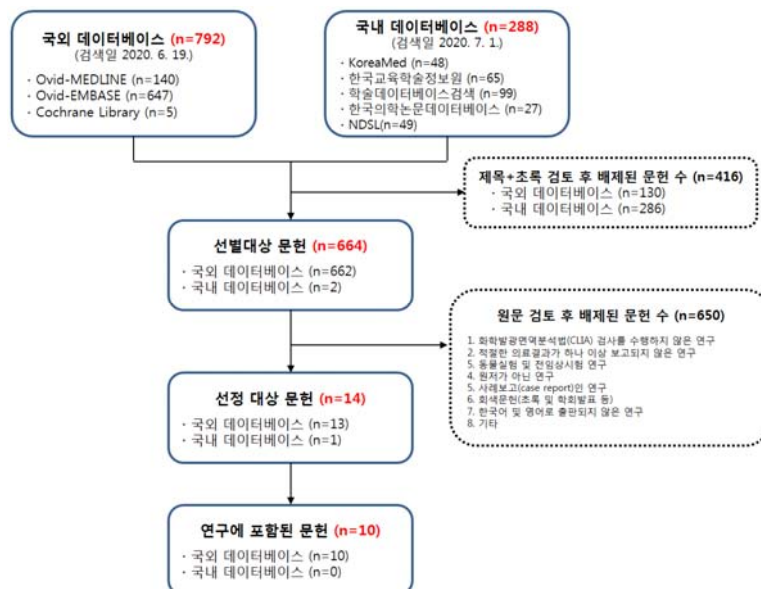


그림 3.1 문헌선정 흐름도

1.2 선정 문헌의 특성

본 평가에 선택된 문헌은 국외연구 총 10편으로 이전 신의료기술평가에서 선택된 문헌 2편(Van Hoecke et al., 2012, Legnani et al., 2010)과 본 평가에서 새롭게 업데이트한 8편의 문헌(Marchetti et al., 2020, Wines et al., 2018, Favaloro et al., 2018, Bankova et al., 2017, Vianello et al., 2015, Minet et al., 2014, Minet et al., 2013, Althaus et al., 2013)으로 구성되었다.

선택된 문헌의 연구유형은 모두 진단법 평가연구로 HIT의심환자를 연구대상으로 하였다. 출판 연도는 2013, 2018년도가 각각 2편, 2010년, 2012년, 2014년, 2017년, 2020년 각각 1편이 출판되었다. 연구수행 국가는, 벨기에, 이탈리아 각각 3편, 호주, 스위스 각각 2편 순이었다.

표 3.1 평가에 선택된 문헌

연번	연구유형	제1저자	연도	연구국가	연구대상	참고표준	비고
1	진단법 평가연구	Marchetti	2020	스위스	HIT 의심환자 351명	HIPA	신규
2	진단법 평가연구	Wines	2018	호주	HIT 의심환자 27명	SRA	신규
3	진단법 평가연구	Favaloro	2018	호주	HIT 의심환자 103명	SRA	신규
4	진단법 평가연구	Bancova	2017	스위스	HIT 의심환자 179명	PAT	신규
5	진단법 평가연구	Vianello	2015	이탈리아	HIT 의심환자 96명	HIPA	신규
6	진단법 평가연구	Minet	2014	벨기에	HIT 의심환자 46명	HIMEA	신규
7	진단법 평가연구	Minet	2013	벨기에	HIT 의심환자 45명	SRA	신규
8	진단법 평가연구	Althaus	2013	다기관 (독일, 이탈리아, 영국)	HIT 의심환자 448명	HIPA	신규
9	진단법 평가연구	Van Hoecke	2012	벨기에	HIT 의심환자 87명	FFCA	기평가 문헌
10	진단법 평가연구	Legnani	2010	이탈리아	HIT 의심환자 102명	PAT	기평가 문헌

SRA: Serotonin Release Assay, HIPA: Heparin-Induced Platelet Activation test, PAT: Platelet Aggregation Test, FFCA: Functional Flow Cytometric Assay.

문헌에서 제시된 비교검사의 경우 현재까지 국내급여 또는 비급여로 등재된 검사법이 없어 소위원회 검토를 통해 이에 대한 결과는 제시하지 않았다.

2. 안전성 결과

환자의 채혈과정 외에는 환자에게 직접적인 위해를 가하지 않아 검사 수행에 따른 안전성에는 문제가 없는 것으로 평가하였다. 기타, 소위원회 검토결과에서 방사선을 활용하는 확진을 위한 기능검사인 세로토닌분비능검사(SRA)에 비해 본 평가대상 기술이 검사과정에서 안전할 것이라는 의견이 있었다.

3. 유효성 결과

항헤파린-PF4항체[화학발광면역분석법]의 유효성은 총 10편의 연구를 근거로 진단정확성을 평가하였으며, 민감도와 특이도, 양성예측도와 음성예측도, 우도비 등을 보고하였다. 진단정확성에 대한 내용 중 일부가 누락된 경우 진양성, 진음성, 가양성, 가음성 자료가 문헌에서 추출될 경우 산출하여 기술하였다. 동 검사로 진단하는 임계값(cutoff value)은 문헌에서 기술된 그대로 제시하였으며, 장비 구분에 따라 HIT-IgG와 HIT-IgGAM³⁾의 결과를 각각 제시하였다.

3.1 진단정확성

HIT-IgG(임계값 1.0U/mL)의 민감도의 범위는 0.667에서 1.000, 특이도의 범위는 0.667에서 0.970, 진단정확도(AUC)의 범위는 0.862에서 0.971로 나타났다.

HIT-IgGAM(임계값 1.0U/mL)의 민감도의 범위는 0.667에서 1.000, 특이도의 범위는 0.730에서 0.970, 진단정확도(AUC)의 범위는 0.747에서 0.913으로 나타났다.

각각의 문헌에서 보고된 민감도와 특이도는 다음과 같다.

Wines 등(2018)의 연구는 HIT의심환자 27명을 대상으로 4T score 4점 이상일 경우 참조검사를 세로토닌분비능검사로 하여 동 검사를 시행하였다. 검사결과 HIT-IgG(임계값 1.0U/mL)의 민감도는 1.00, 특이도는 0.92로 보고하였다.

Favaloro 등(2018)의 연구는 HIT 의심환자 103명을 대상으로 참조검사를 세로토닌분비능검사로 하여 동 검사를 시행하였다. 검사결과, HIT-IgG(임계값 1.0U/mL, 2.0U/mL, 3.0U/mL)의 민감도는 0.949, 0.881, 0.763, 특이도는 0.734, 0.852, 0.992로 보고하였다.

Bancova 등(2017)의 연구는 HIT 의심환자 179명을 대상으로 참조검사를 혈소판응집능검사로 하여 동 검사를 시행하였다. 검사결과, HIT-IgG(임계값 1.0U/mL, 2.8U/mL, 9.4U/mL)의 민감도는 1.000, 1.000, 0.846, 특이도는 0.928, 0.976, 0.994로 보고하였다.

Vianello 등(2015)의 연구는 HIT 의심환자 96명을 대상으로 4T score 4점 이상일 경우 참조검사를 헤파린 유도성 혈소판 활성화 검사(HIPA) 로 하여 동 검사를 시행하였다. 검사결과 HIT-IgG(임계값 1.0U/mL)의 민감도는 0.950, 특이도는 0.930로 보고하였다.

Minet 등(2014)의 연구는 HIT 의심환자 46명을 대상으로 4T score 3점 이상일 경우 참조검사를 헤파린 유도 다중 전극 응집법(Heparin-induced Multiple Electrode Aggregometry, HIMEA)로 하여 동 검사를 시행하였다. 검사결과 HIT-IgGAM(임계값 1.0U/mL, 9.41U/mL)의 민감도는 모두 1.000, 특이도는 0.909, 1.000으로 보고되었다.

Minet 등(2013)의 연구는 HIT 의심환자 45명을 대상으로 4T score 3점 이상일 경우 참조검사를 세로토닌분비능검사로 동 검사를 시행하였다. 검사결과 HIT-IgG(임계값 1.0U/mL, 2.89U/mL)의

3) HIT-IgG: HemosIL AcuStar HIT-IgG, HIT-IgGAM: HemosIL AcuStar HIT-total antibody (Ab)

민감도는 모두 0.667, 특이도는 0.923, 0.949로 보고하였다. HIT-IgGAM(임계값 1.0U/mL, 9.41U/mL)의 민감도는 모두 0.667, 특이도는 0.884, 0.979로 보고하였다.

Althaus 등(2013)의 연구는 HIT 의심환자 448명을 대상으로 참조검사를 헤파린 유도성 혈소판 활성화 검사(HIPA) 로 하여 동 검사를 시행하였다. 검사결과 HIT-IgG(임계값 0.57U/mL, 1.0U/mL, 2.0U/mL)의 민감도는 0.981, 0.962, 0.846, 특이도는 0.934, 0.965, 0.985로 보고하였다. HIT-IgGAM(임계값 1.0U/mL, 2.0U/mL, 2.45U/mL)의 민감도는 모두 0.981, 특이도는 각각 0.821, 0.934, 0.957로 보고하였다.

Van Hoecke 등(2012)의 연구는 HIT 의심환자 87명을 대상으로 참고표준검사는 유세포분석법으로 동 검사를 시행하였다. 검사 결과, HIT-IgG(임계값 1.0U/mL)의 민감도는 1.00, 특이도는 0.85로 보고하였다. HIT-IgGAM(임계값 1.0U/mL, 5.0U/mL)의 민감도는 모두 1.00, 특이도는 각각 0.73, 0.91로 보고하였다.

Legnani 등(2010)의 연구는 HIT 의심환자 102명을 대상으로 참조검사를 혈소판 응집검사와 4T score 4점 이상으로 하여 동 검사를 시행하였다. 검사결과, HIT-IgG와 HIT-IgGAM(임계값 1.0U/mL)의 민감도는 모두 1.00, 특이도는 각각 0.97과 0.81로 보고하였다.

표 3.2 항헤파린-PF4항체[화학발광면역분석법]의 진단정확성: 민감도, 특이도

제1저자 (연도)	연구대상	참조검사	임계값*	민감도		특이도	
				HIT-IgG	HIT-IgGAM	HIT-IgG	HIT-IgGAM
Wines (2018)	HIT 의심환자 27명	SRA + 4Ts (≥4)	1.0U/mL	1.000	-	0.920	-
			9.41U/mL	0.667	0.884	0.979	
Favaloro (2018)	HIT 의심환자 103명	SRA	1.0U/mL	0.949	-	0.734	-
			2.0U/mL	0.881	-	0.852	-
			3.0U/mL	0.763	-	0.992	-
Bancova (2017)	HIT 의심환자 179명	PAT	1.0U/mL	1.000	-	0.928	-
			2.8U/mL	1.000	-	0.976	-
			9.4U/mL	0.846	-	0.994	-
Vianello (2015)	HIT 의심환자 96명	HIPA + 4Ts (≥4)	1.0U/mL	0.950	-	0.930	-
Minet (2014)	HIT 의심환자 46명	HIMEA + 4Ts (≥3)	1.0U/mL	-	1.000	-	0.909
			9.41U/mL	-	1.000	-	1.000
Minet (2013)	HIT 의심환자 45명	SRA + 4Ts (≥3)	1.0U/mL	0.667	0.667	0.923	0.871
			2.89U/mL	0.667	-	0.949	-
			9.41U/mL	-	0.667	-	0.949
Althaus (2013)	HIT 의심환자 448명	HIPA	0.57U/mL	0.981	-	0.934	-
			1.0U/mL	0.962	0.981	0.965	0.821
			2.45U/mL	-	0.981	-	0.957
Van Hoecke (2012)	HIT 의심환자 87명	FFCA	1.0U/mL	1.000	1.000	0.850	0.730
			5.0U/mL	-	1.000	-	0.910
Legnani (2010)	HIT 의심환자 102명	PAT + 4Ts (≥4)	1.0U/mL	1.000	1.000	0.970	0.810

* 제조사 권장 임계값: 1.0U/mL

HIT-IgG와 HIT-IgGAM의 양성예측도, 음성예측도, 양성우도비, 음성우도비, 진단정확도(AUC) 결과는 아래 표 3.3과 같다.

표 3.3 항헤파린-PF4항체[화학발광면역분석법]의 진단정확성 상세: 양성/음성예측도, 우도비, 진단정확도

제1저자 (연도)	참조검사 (N)	검사법	임계값	진단정확성											
				TP	FP	FN	TN	Sn	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-	AUC*	
Marchetti (2020)	HIPA 4Ts ≥ 2 (351)	HIT-IgG	0.13												0.00
			0.13(0.33)												0.60
			0.33(1.0)					N/R							3.40
			1.0-3.0												69.13
			3.0											∞	
Wines (2018)	SRA+ 4Ts ≥ 4 (27)	HIT-IgG	1.0U/mL	12	0	1	14	1.000	0.920	0.923*	1.000*	15.00*	0.00*	0.963	
Favaloro (2018)	SRA (103)	HIT-IgG	1.0U/mL					0.949	0.734			3.573			
			2.0U/mL			N/R	0.881	0.852	N/R	5.938	N/R				
			3.0U/mL				0.763	0.992		97.63					
Bankova (2017)	PAT (179)	HIT-IgG	1.0U/mL	13	12	0	154	1.000	0.928	0.520*	1.000*	13.80	0.000	0.933	
			2.8U/mL	13	4	0	162	1.000	0.976	0.765*	1.000*	41.50	0.000	0.978	
			9.4U/mL	11	1	2	165	0.846	0.994	0.917*	0.988*	140.5	0.150	0.983	
Vianello (2015)	HIPA+ 4Ts ≥ 4 (96)	HIT-IgG	1.0U/mL	20	5	1	70	0.950	0.930	0.990	0.800	14.286	0.051	0.938	
Minet (2014)	HIMEA+ 4Ts ≥ 3 (46)	HIT-IgGAM	1.0U/mL	2	4	0	40	1.000	0.909	0.333	1.000	11.00*	0.000	0.913	
			9.41U/mL	2	0	0	44	1.000	1.000	1.000	1.000	∞	0.000	1.000	
Minet (2013)	SRA+ 4Ts ≥ 3 (45)	HIT-IgG	1.0U/mL	4	3	2	36	0.667	0.923	0.571	0.947	8.667*	0.361	0.889	
			2.89U/mL	4	2	2	37	0.667	0.949	0.667	0.949	31.67*	0.000	0.971	
		HIT-IgGAM	1.0U/mL	4	5	2	34	0.667	0.871	0.450	1.000	8.630*	0.000	0.894	
			9.41U/mL	4	2	2	37	0.667	0.949	0.667	0.949	31.67*	0.000	0.971	
Althaus (2013)	HIPA (448)	HIT-IgG	0.57U/mL					0.981	0.934	0.662	0.997		N/A		
			1.0U/mL	50	14	2	382	0.962	0.965	0.781	0.995	27.20	0.040	0.964	
			2.0U/mL*	44	6	8	390	0.846	0.985	0.880	0.978	55.85	0.156	0.969	
		HIT-IgGAM	1.0U/mL	51	71	1	325	0.981	0.821	0.418	0.997	5.470	0.023	0.840	
			2.0U/mL*	51	26	1	370	0.981	0.934	0.662	0.997	14.94	0.021	0.940	
			2.45U/mL					0.981	0.957	0.751	0.997		N/A		
Van Hoecke (2012)	FFCA (87)	HIT-IgG	1.0U/mL	7	12	0	68	1.000	0.850	0.368	1.000	0.668	0.000	0.862	
			1.0U/mL	7	22	0	58	1.000	0.725	0.241	1.000	3.646	0.000	0.747	
		HIT-IgGAM	5.0U/mL	7	7	0	73	1.000	0.913	0.500	1.000	11.43	0.000	0.920	
Legnani (2010)	PAT 4Ts ≥ 4 (102)	HIT-IgG	1.0U/mL	17	3	0	82	1.000	0.965	0.850	1.000	28.33	0.000	0.971	
			HIT-IgGAM	1.0U/mL	17	16	0	69	1.000	0.812	0.515	1.000	5.313	0.000	0.843

* 문헌에서 자료추출이 불가능할 경우 가용한 자료(TP/TN/FP/FN)를 활용하여 산출함
N/R: not reported, N/A: not applicable

3.2 진단정확성 메타분석

3.2.1 HIT-IgG

HIT-IgG 검사결과를 보고한 총 7개 문헌(Wines et al., 2018, Bankova et al., 2017, Vianello et al., 2015, Minet et al., 2013, Althaus et al., 2013, Van Hoecke et al., 2012, Legnani et al., 2010)에 대하여 메타분석을 실시하였다. 제조사에서 권장하는 임계값인 1.0U/mL에 대한 자료를 추출하여 활용하였다. 이외 문헌에 제시된 임계값의 경우 분석 가능한 결과가 충분하지 않아 메타분석에서 제외하였다.

3.2.1.1 민감도

HIT-IgG 검사의 통합민감도는 0.95(95%CI 0.90, 0.98)이었으며, 이질성은 낮은 것으로 분석되었다 ($I^2=32.2\%$). 민감도의 범위는 0.67~1.00이었다.

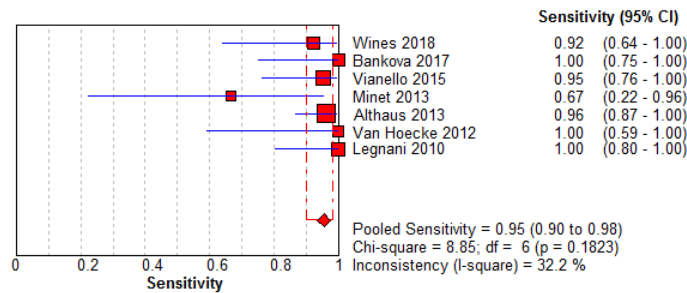


그림 3.2 통합민감도: HIT-IgG

3.2.1.2 특이도

HIT-IgG 검사의 통합특이도는 0.94(95%CI 0.92, 0.96)이었으며, 이질성은 중등도로 나타났다 ($I^2=63.9\%$). 특이도의 범위는 0.85~1.00이었다.

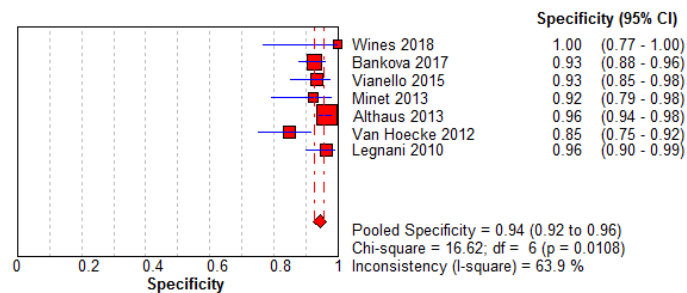


그림 3.3 통합특이도: HIT-IgG

3.2.1.3 SROC (Summary Receiver Operating Characteristic)

HIT-IgG 검사의 통합ROC (SROC) 곡선에서 수신자 동작특성 곡선하 면적(AUC)은 0.9826이었다.

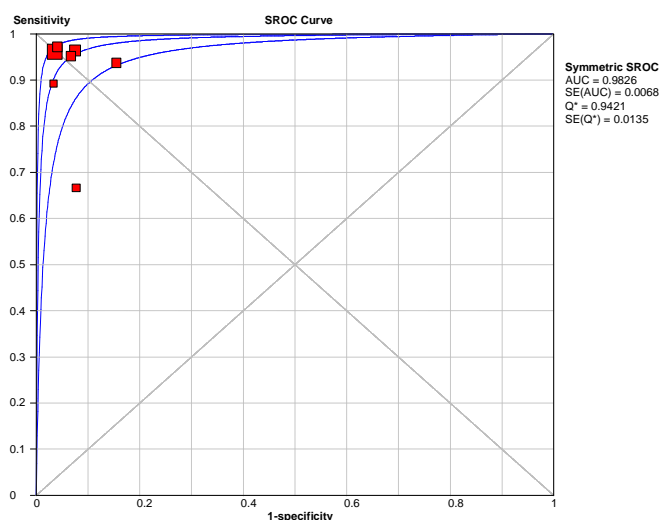


그림 3.4 SROC 곡선: HIT-IgG

3.2.2 HIT-IgGAM

HIT-IgGAM 검사결과를 보고한 총 5개 문헌(Minet et al., 2014, Minet et al., 2013, Althaus et al., 2013, Van Hoecke et al., 2012, Legnani et al., 2010)에 대하여 메타분석을 실시하였다.

3.2.2.1 민감도

HIT-IgGAM 검사의 통합민감도는 0.96(95%CI 0.90, 0.99)이었으며, 이질성은 중등도로 분석되었다 ($I^2=52.2\%$). 민감도의 범위는 0.67~1.00이었다.

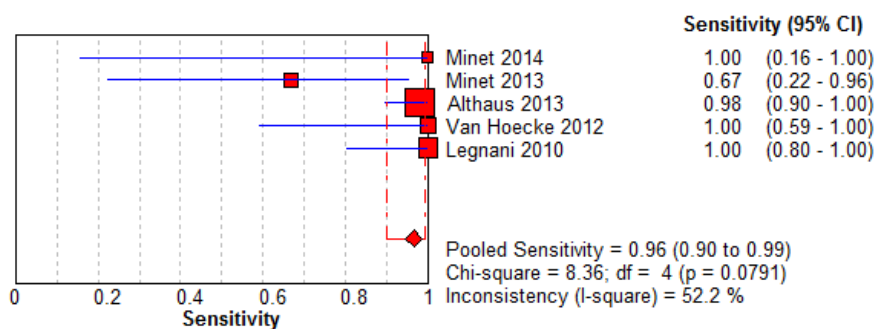


그림 3.5 통합민감도: HIT-IgGAM

3.2.2.2 특이도

HIT-IgGAM 검사의 통합특이도는 0.82(95%CI 0.78, 0.85)이었으며, 이질성은 중등도로 나타났다 ($I^2=49.5\%$). 특이도의 범위는 0.73~0.91이었다.

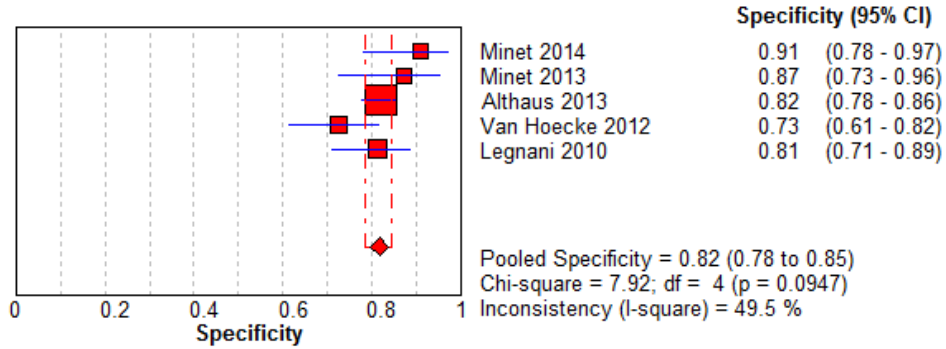


그림 3.6 통합특이도: HIT-IgGAM

3.2.2.3 SROC (Summary Receiver Operating Characteristic)

HIT-IgGAM 검사의 통합ROC (SROC) 곡선에서 수신자 동작특성 곡선하 면적(AUC)은 0.9208이었다.

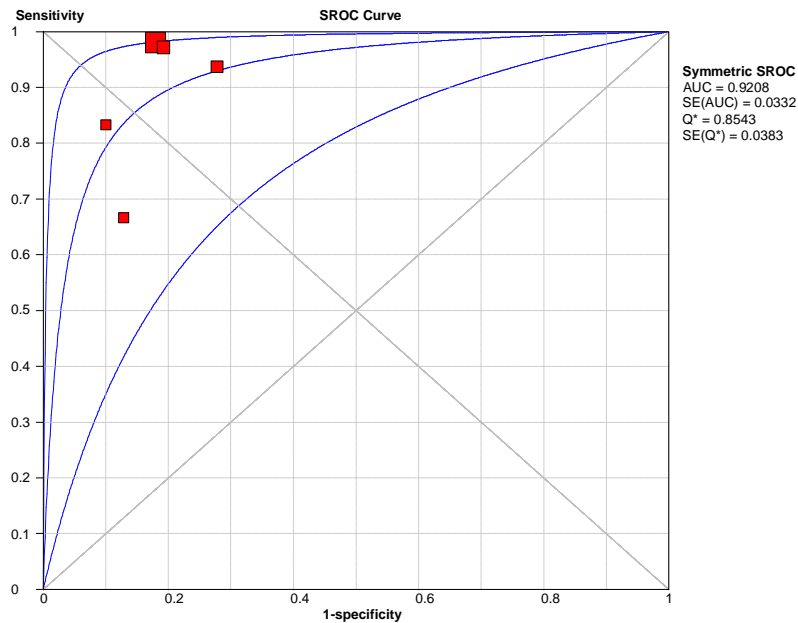


그림 3.7 SROC 곡선: HIT-IgGAM

3.3 참조검사별 민감도 분석

본 검사법의 참고표준검사법이 다양하게 설정되어 있어 근거합성이 가능한 문헌이 확보된 HIT-IgG검사에 대하여 민감도 분석을 시행하였다. 해당 참고표준검사법은 세로토닌 분비능 검사(SRA), 헤파린 유도성 혈소판 활성화 검사 (HIPA), 혈소판 응집능 검사(PAT)이며, 참고표준검사별 각 2편으로 총 6편 문헌을 분석에 포함하였다. HIT-IgGAM검사의 경우 참조검사별로 각각 1편이 보고됨에 따라 분석을 시행하지 않았다.

3.3.1 세로토닌 분비능 검사(SRA)

세로토닌 분비능 검사를 참고표준검사로 시행한 연구는 총 2편(Wines et al., 2018, Minet et al., 2013)이었다.

3.3.1.1 민감도

HIT-IgG 검사의 통합민감도는 0.84(95%CI 0.60, 0.97)이었으며, 이질성은 낮은 것으로 분석되었다 ($I^2=47.0\%$). 민감도의 범위는 0.67~0.92이었다.

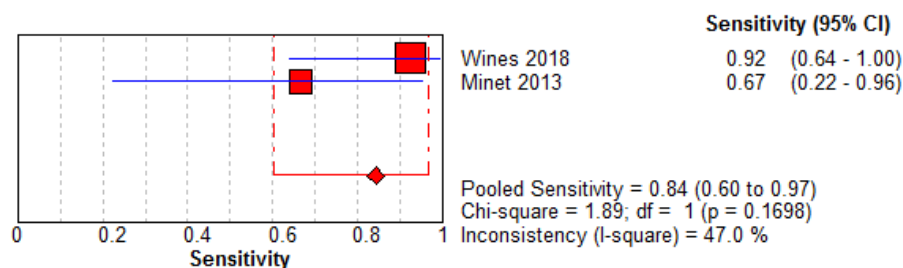


그림 3.8 참고표준검사 SRA의 통합민감도: HIT-IgG

3.3.1.2 특이도

HIT-IgG 검사의 통합특이도는 0.94(95%CI 0.84, 0.99)이었으며, 이질성은 낮은 것으로 분석되었다 ($I^2=47.5\%$). 특이도의 범위는 0.92~1.00이었다.

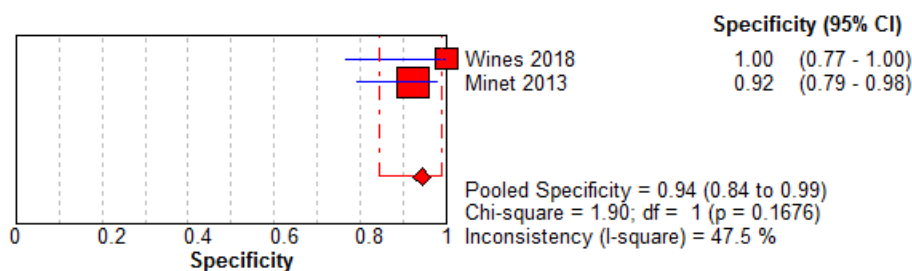


그림 3.9 참고표준검사 SRA의 통합특이도: HIT-IgG

3.3.2 헤파린 유도성 혈소판 활성화 검사(HIPA)

헤파린 유도성 혈소판 활성화 검사(HIPA)를 참고표준검사로 시행한 연구는 총 2편(Vianello et al., 2015, Althaus et al., 2013)이었다.

3.3.2.1 민감도

HIT-IgG 검사의 통합민감도는 0.96(95%CI 0.88, 0.99)이었으며, 이질성은 낮은 것으로 분석되었다 ($I^2=0.0\%$). 민감도의 범위는 0.95~0.96이었다.

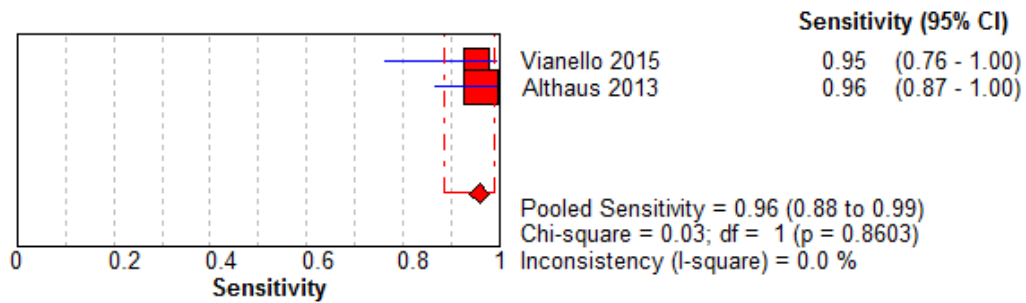


그림 3.10 참고표준검사 HIPA의 통합민감도: HIT-IgG

3.3.2.2 특이도

HIT-IgG 검사의 통합특이도는 0.96(95%CI 0.94, 0.98)이었으며, 이질성은 낮은 것으로 분석되었다 ($I^2=28.3\%$). 특이도의 범위는 0.93~0.96이었다.

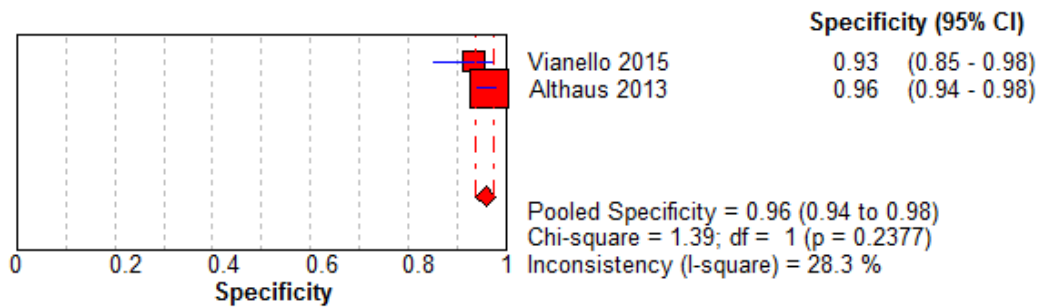


그림 3.11 참고표준검사 HIPA의 통합특이도: HIT-IgG

3.3.3 혈소판 응집능 검사 (PAT)

혈소판 응집능 검사(PAT)를 참고표준검사로 시행한 연구는 총 2편(Bankova et al., 2017, Legnani et al., 2010)이었다.

3.3.3.1 민감도

HIT-IgG 검사의 통합민감도는 1.00(95%CI 0.88, 1.00)이었으며, 이질성은 낮은 것으로 분석되었다 ($I^2=0.0\%$). 민감도의 범위는 1.00~1.00이었다.

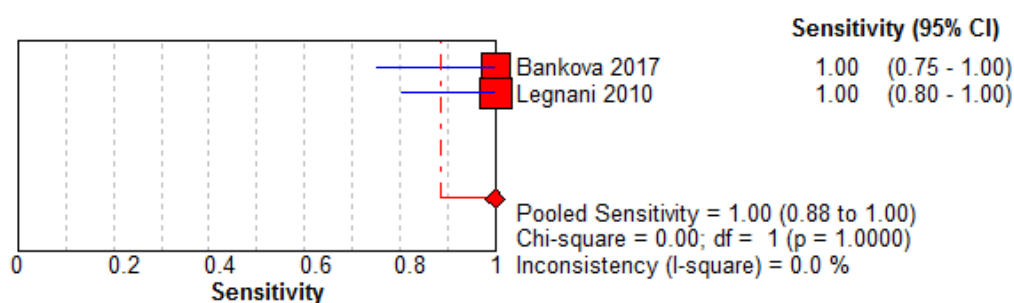


그림 3.12 참고표준검사 PAT의 통합민감도: HIT-IgG

3.3.3.2 특이도

HIT-IgG 검사의 통합특이도는 0.96(95%CI 0.85, 0.98)이었으며, 이질성은 낮은 것으로 분석되었다 ($I^2=32.9\%$). 특이도의 범위는 0.93~0.96이었다.

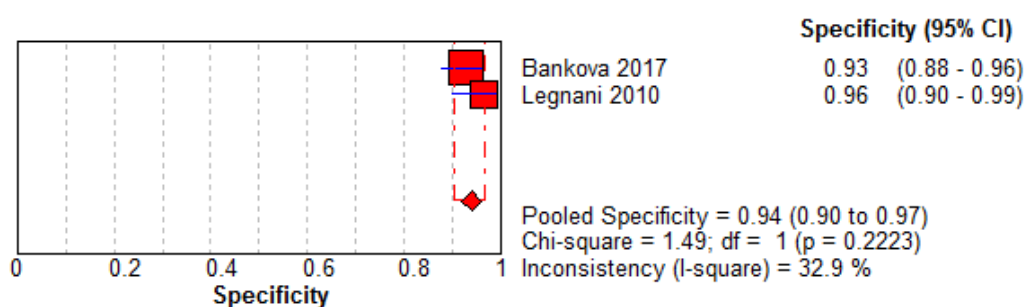


그림 3.13 참고표준검사 PAT의 통합민감도: HIT-IgG

3.4 4T score 시행여부별 민감도 분석

본 검사법의 임상적 진단을 위한 방법으로 활용되는 4T score 시행여부에 따른 민감도 분석을 시행하였다.

3.4.1 4T score 시행 HIT-IgG

4T score를 시행한 HIT-IgG 검사법 연구는 총 4편(Wines et al., 2018, Vianello et al., 2015, Minet et al., 2013, Legnani et al., 2010)이었다.

3.4.1.1 민감도

4T score 시행 HIT-IgG 검사의 통합민감도는 0.93(95%CI 0.83, 0.98)이었으며, 이질성은 약간 높게 분석되었다($I^2=51.9%$). 민감도의 범위는 0.67~1.00이었다.

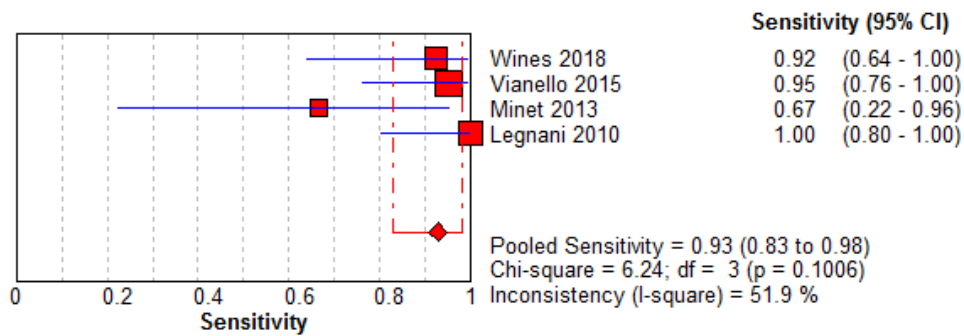


그림 3.14 4Ts 시행 HIT-IgG 검사의 통합민감도

3.4.1.2 특이도

4T score 시행 HIT-IgG 검사의 통합특이도는 0.95(95%CI 0.91, 0.97)이었으며, 이질성은 낮은 것으로 분석되었다($I^2=0.0%$). 특이도의 범위는 0.92~1.00이었다.

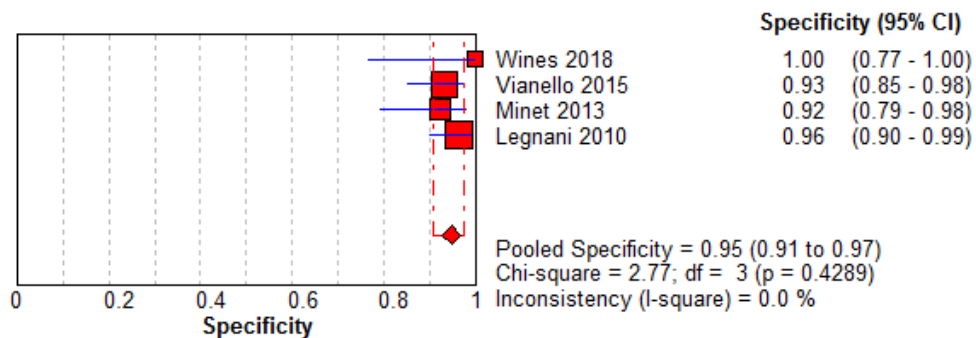


그림 3.15 4Ts 시행 HIT-IgG 검사의 통합특이도

3.4.1.3 SROC (Summary Receiver Operating Characteristic)

4T score 시행 HIT-IgG검사의 통합ROC (SROC) 곡선에서 수신자 동작특성 곡선하 면적(AUC)은 0.9838이었다.

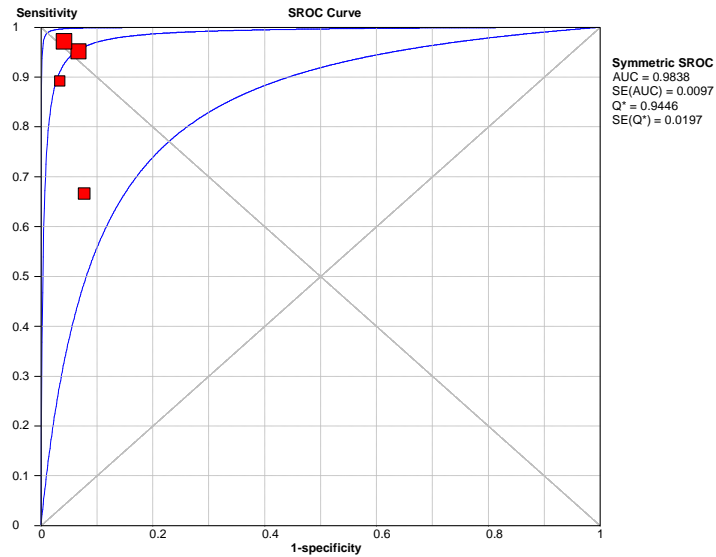


그림 3.16 4Ts 시행 HIT-IgG 검사의 SROC곡선

3.4.2 4T score 시행 HIT-IgGAM

4T score를 시행한 HIT-IgGAM검사법 연구는 총 3편(Minet et al., 2014, Minet et al., 2013, Legnani et al., 2010)이었다.

3.4.2.1 민감도

4T score 시행 HIT-IgGAM 검사의 통합민감도는 0.92(95%CI 0.74, 0.99)이었으며, 이질성은 약간 높게 분석되었다($I^2=68.3\%$). 민감도의 범위는 0.67~1.00이었다.

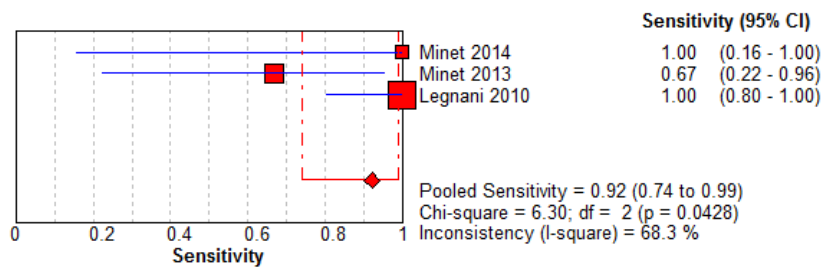


그림 3.17 4Ts 시행 HIT-IgGAM 검사의 통합민감도

3.4.2.2 특이도

4T score 시행 HIT-IgGAM 검사의 통합특이도는 0.87(95%CI 0.82, 0.91)이었으며, 이질성은 낮은 것으로 분석되었다($I^2=17.8\%$). 특이도의 범위는 0.81~0.91이었다.

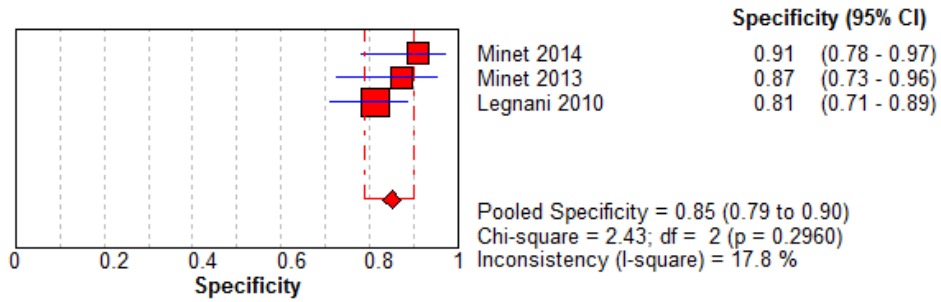


그림 3.18 4Ts 시행 HIT-IgGAM 검사의 통합특이도

3.4.2.3 SROC (Summary Receiver Operating Characteristic)

4T score 시행 HIT-IgGAM검사의 통합ROC (SROC) 곡선에서 수신자 동작특성 곡선하 면적(AUC)은 0.9258이었다.

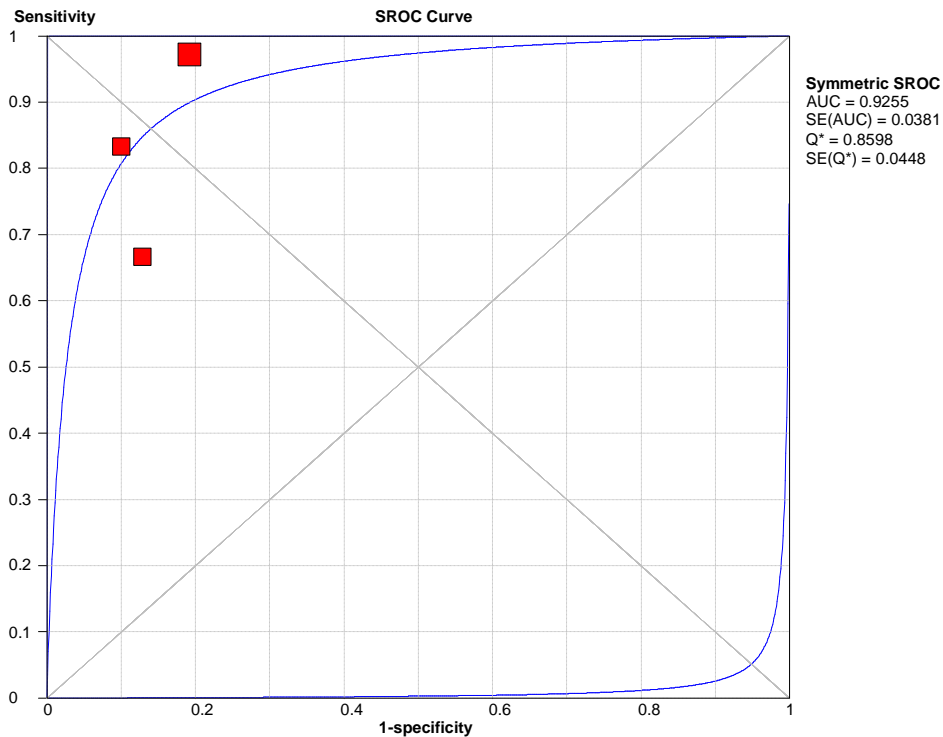


그림 3.19 4Ts 시행 HIT-IgGAM 검사의 SROC곡선

3.4.3 4T score 미시행 HIT-IgG

4T score를 시행하지 않은 HIT-IgGAM검사법 연구는 총 3편(Bankova et al., 2017, Althaus et al., 2013, Van Hoecke et al., 2012)이었다.

3.4.3.1 민감도

4T score 미시행 HIT-IgG 검사의 통합민감도는 0.97(95%CI 0.90, 1.00)이었으며, 이질성은 낮은 것으로 분석되었다($I^2=0.00\%$). 민감도의 범위는 0.96~1.00이었다.

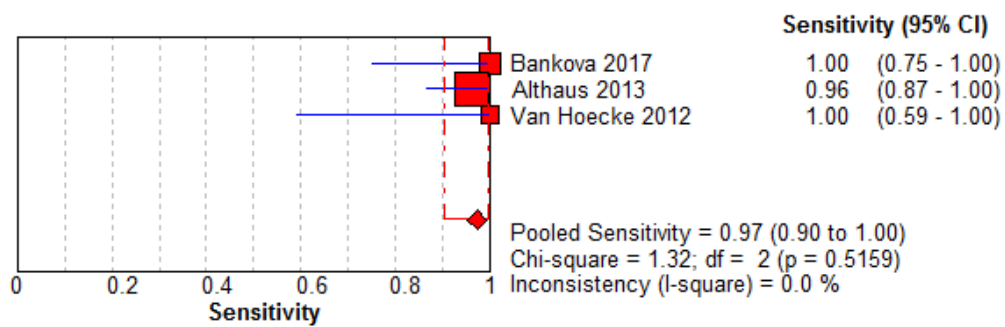


그림 3.20 4Ts 미시행 HIT-IgG 검사의 통합민감도

3.4.3.2 특이도

4T score 미시행 HIT-IgG 검사의 통합특이도는 0.94(95%CI 0.83, 0.98)이었으며, 이질성은 높게 분석되었다($I^2=85.4\%$). 특이도의 범위는 0.85~0.96이었다.

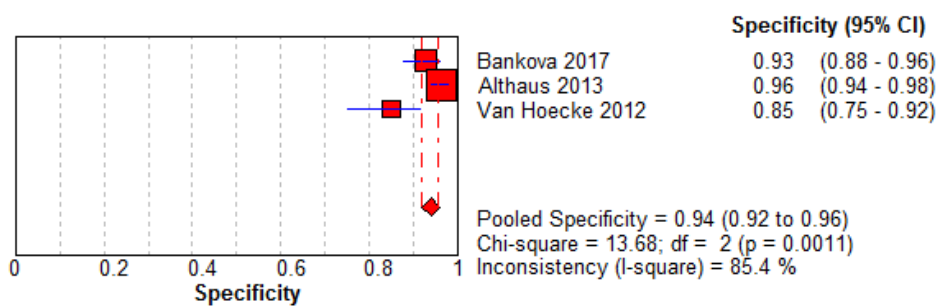


그림 3.21 4Ts 미시행 HIT-IgG 검사의 통합특이도

3.4.3.3 SROC (Summary Receiver Operating Characteristic)

4T score 미시행 HIT-IgG검사의 통합ROC (SROC) 곡선에서 수신자 동작특성 곡선하 면적(AUC)은 0.9711이었다.

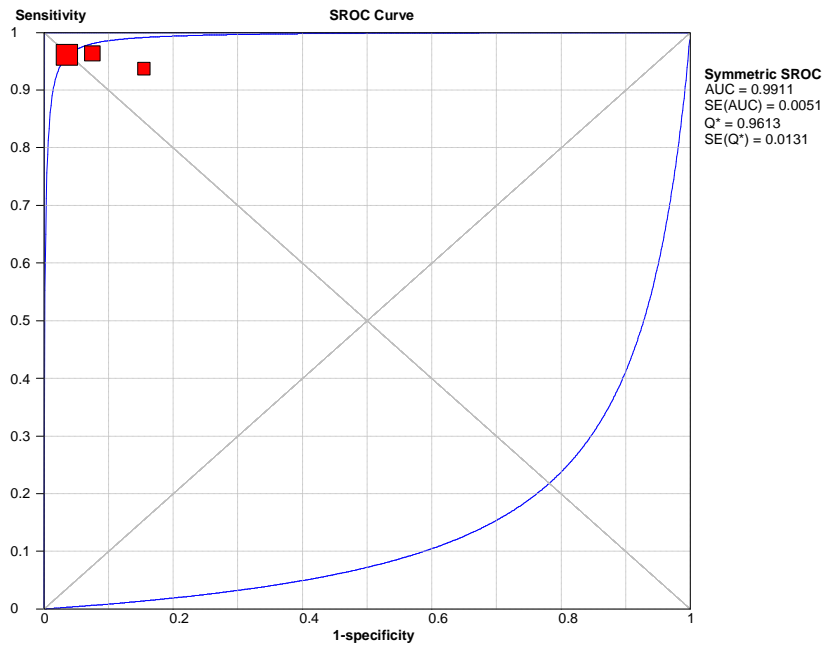


그림 3.22 4Ts 미시행 HIT-IgGAM 검사의 SROC곡선

3.4.4 4T score 미시행 HIT-IgGAM

4T score를 시행하지 않은 HIT-IgGAM검사법 연구는 총 2편(Althaus et al., 2013, Van Hoecke et al., 2012)이었다.

3.4.4.1 민감도

4T score 미시행 HIT-IgGAM 검사의 통합민감도는 0.98(95%CI 0.91, 1.00)이었으며, 이질성은 낮게 분석되었다($I^2=0.0\%$). 민감도의 범위는 0.98~1.00이었다.

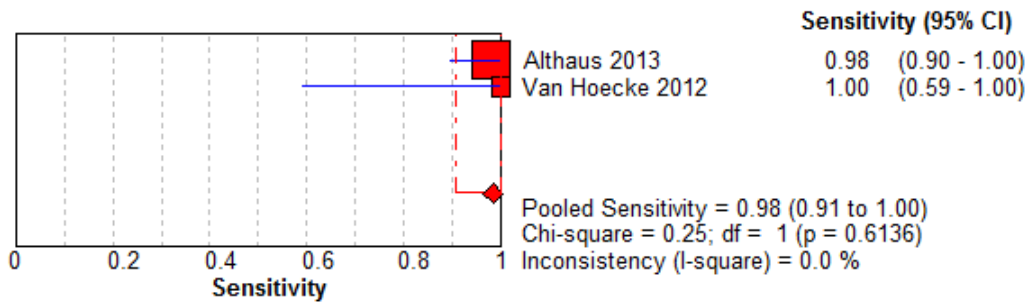


그림 3.23 4Ts 미시행 HIT-IgGAM 검사의 통합민감도

3.4.4.2 특이도

4T score 미시행 HIT-IgGAM 검사의 통합특이도는 0.80(95%CI 0.77, 0.84)이었으며, 이질성은 높게 분석되었다($I^2=72.4\%$). 특이도의 범위는 0.82~0.73이었다.

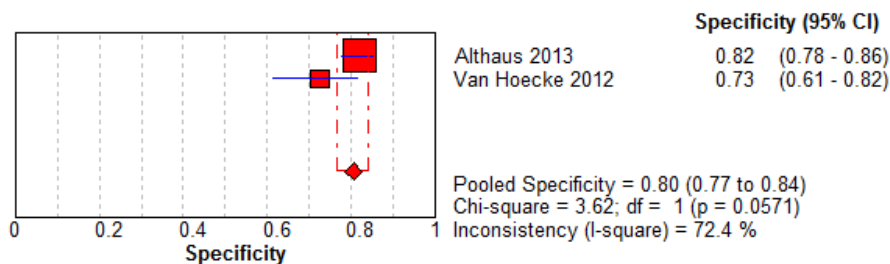


그림 3.24 4Ts 미시행 HIT-IgGAM 검사의 통합특이도

4. 비용관련 분석결과

4.1 Black 등 (2017)

HIT의 진단 알고리즘을 효율화하기 위해, PaGIA와 ELISA를 CLIA로 대체하기 전과 후의 자료를 후향적으로 검토, 비교하여 진단관련 비용 분석을 수행하였다.

PaGIA와 ELISA를 CLIA로 대체한 후, 검사 시행건수가 38.2% 감소하였으며 양성인 면역검사 건수도 22.6%에서 6.0%로 감소한 반면, 면역검사에서 양성 판정을 받은 환자 중 HIPA를 통해 양성임이 확정된 환자는 19% 증가하였다.

CLIA를 활용하여 HIT 진단검사(screening)를 수행할 경우 HIPA 대비 연간 50건의 검사 건수를 줄일 수 있었으며, 검사 및 대체 항응고제 비용을 모두 포함한 비용을 €366,182.48에서 €291,611.44로 줄일 수 있을 것으로 보고하였다.

4.2 Bankova 등 (2017)

검사의 총 비용은 AcuStar HIT-IgG의 경우 117.70, ELISA의 경우 51.02, PaGIA의 경우 83.13으로 보고하였다(스위스프랑 CHF 기준).

AcuStar HIT-IgG의 비용은 시약 106.20, 소모품 1.00, 평균비용 CHF 10.50으로 소요시간은 15분으로 보고하였다.

ELISA의 경우 시약은 샘플 당 최대 26.10 (대조군 및 교정기 포함), 소모품은 1.90, 평균 비용은 24.5 소요시간은 175분으로 보고하였다.

PaGIA의 경우 시약 비용은 65.19, 소모품 0.44, 평균비용 17.50 소요시간은 25분으로 보고하였다.

5. 선택문헌의 비뚤림위험 평가결과

선택된 모든 문헌은 진단법 평가도구 QUADAS-2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2)에 기반하여 비뚤림위험을 평가하였다.

환자군 선택(Patient Selection) 영역은 10편 문헌 중 2편은 문헌의 비뚤림위험이 '불확실(Unclear)', 8편은 문헌의 비뚤림 위험이 '낮음(Low)' 으로 분석되었다.

중재검사(Index Test) 영역 또한 10편 문헌 중 10편 모두의 비뚤림위험이 낮은 것으로 분석되었다.

참고표준검사(Reference standard) 영역에서는 '위험(High Risk)' 4편, '불확실(Unclear)' 2편, '낮음(Low Risk)' 4편으로 분석되었다.

적용가능성 평가(Applicability concern)영역은 10편 문헌 중 10편 모두의 비뚤림위험이 낮은 것으로 분석되었다.

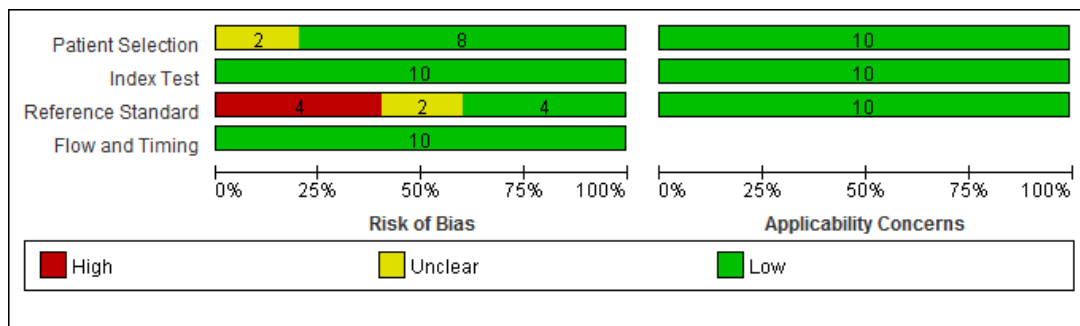


그림 3.25 QUADAS-2 비뚤림위험과 적용가능성 우려 그래프

	<u>Risk of Bias</u>				<u>Applicability Concerns</u>		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Althaus 2013	+	+	-	+	+	+	+
Bankova 2017	+	+	+	+	+	+	+
Favaloro 2018	+	+	+	+	+	+	+
Legnani 2010	+	+	-	+	+	+	+
Marchetti 2020	?	+	?	+	+	+	+
Minet 2013	+	+	-	+	+	+	+
Minet 2014	+	+	?	+	+	+	+
Van Hoecke 2012	?	+	-	+	+	+	+
Vianello 2015	+	+	+	+	+	+	+
Wines 2018	+	+	+	+	+	+	+




 High	 Unclear	 Low
--	---	--

그림 3.26 QUADAS-2 비뚤림위험과 적용가능성 우려 요약 그래프

1. 연구결과 요약

항헤파린-PF4 항체[화학발광면역분석법]은 헤파린 유도성 혈소판 감소증이 의심되는 환자를 대상으로 화학발광면역검사법을 이용하여 헤파린-PF4 결합체에 대한 항체 유무를 확인하여 헤파린 유도성 혈소판 감소증을 진단하는 검사법이다.

동 검사의 안전성은 환자의 채혈과정 외에는 환자에게 직접적인 위해를 가하지 않아 검사 수행에 따른 안전성에는 문제가 없는 것으로 평가하였다.

유효성은 총 10편의 진단법평가연구를 근거로 진단정확성을 평가하였다.

세로토닌분비능검사, 혈소판 응집검사, 유세포분석법을 참고표준검사로 하여 분석한 결과, HIT-IgG의 민감도 범위는 0.667에서 1.000, 특이도의 범위는 0.734에서 0.970으로 보고되었으며, HIT-IgGAM의 민감도는 0.667에서 1.000, 특이도는 0.730에서 0.970으로 보고되었다.

메타분석을 수행한 결과 HIT-IgG 검사의 통합민감도는 0.95(95%CI 0.90, 0.98), 통합특이도는 0.94(95%CI 0.92, 0.96), HIT-IgGAM 검사의 통합민감도는 0.96(95%CI 0.90, 0.99), 통합특이도는 0.82(95%CI 0.80, 0.85)로 분석되어 민감도와 특이도가 높은 검사법으로 확인되었다.

참조검사와 4T score 에 따른 민감도 분석을 시행한 결과 기존의 결과와 큰 차이가 없었다.

비용관련 분석의 경우 2편에서 보고되어 문헌적 근거는 충분하지 않았으나, 동 검사를 활용하여 HIT 진단검사를 수행할 경우 HIPA 대비 연간 50건의 검사 건수를 줄일 수 있으며, 검사 및 대체 항응고제의 비용을 줄일 수 있는 것으로 보고하였다.

2. 결론 및 제언

항헤파린-PF4 항체[화학발광면역분석법] 소위원회에서는 이러한 문헌적 근거를 토대로 다음과 같이 평가하였다.

항헤파린-PF4 항체[화학발광면역분석법] 검사는 헤파린 유도성 혈소판 감소증이 의심되는 환자를 대상으로 헤파린-PF4 결합체에 대한 항체 유무를 확인하여 헤파린 유도성 혈소판 감소증을 신속히 진단할 수 있는 검사로 안전성, 유효성, 경제성에 대한 근거가 있는 검사법으로 평가하였다.

이에 의료기술재평가위원회는 “항헤파린-PF4 항체[화학발광면역분석법]” 검사에 대해 소위원회 검토결과에 근거하여 다음과 같이 심의하였다(2020.10.16.).

- 의료기술재평가위원회는 헤파린 유도성 혈소판 감소증을 신속히 진단할 목적으로 항헤파린-PF4 항체[화학발광면역분석법] 검사를 수행하는 것을 권고한다(권고등급 I-a).



1. Althaus K, Hron G, Strobel U, Abbate R, Rogolino A, Davidson S, et al. Evaluation of automated immunoassays in the diagnosis of heparin induced thrombocytopenia. *Thrombosis Research*. 2013;131(3):e85-e90.
2. Backhoul T, Giptner A, Najaoui A, Bein G, Santoso S, Sachs UJH. Prospective evaluation of PF4/heparin immunoassays for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2009; 7: 1260-1265.
3. Bakchoul, T., et al. Prospective evaluation of PF4/heparin immunoassays for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 7.8 (2009): 1260-1265.
4. Bankova A, Andres Y, Horn MP, Alberio L, Nagler M. Rapid immunoassays for diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia: Comparison of diagnostic accuracy, reproducibility, and costs in clinical practice. *PLoS ONE*. 2017 Jun 8;12(6):e0178289
5. Black, Anne, et al. Implementation of a rapid HIT immunoassay at a university hospital-Retrospective analysis of HIT laboratory orders in patients with thrombocytopenia. *Thrombosis research* 158 (2017): 65-70.
6. Cuker, Adam, et al. Predictive value of the 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 120.20 (2012): 4160-4167.
7. Davidson SJ, Ortel TL, Smith LJ. Performance of a new, rapid, automated immunoassay for the detection of anti-platelet factor 4/heparin complex antibodies. *Blood Coagulation & Fibrinolysis* 2011; 22: 340-344.
8. Favalaro EJ, McCaughan G, Mohammed S, Lau KKE, Gemmell R, Cavanaugh L, et al. HIT or miss? A comprehensive contemporary investigation of laboratory tests for heparin induced thrombocytopenia. *Pathology*. 2018;50(4):426-36.
9. Hoecke FV, Devreese K. Evaluation of two new automated chemiluminescent assays(HemosIL®AcuStar HIT-Ab) for the detection of heparin-induced antibodies on the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *International Journal of Laboratory Hematology* 2012; 34: 410-416.
10. Kelton, John G. The pathophysiology of heparin-induced thrombocytopenia: biological basis for treatment. *Chest* 127.2 (2005): 9S-20S.
11. Legnani C, Cini M, Pili C, Boggian O, Frascaro M, Palareti G. Evaluation of a new automated panel of assays for the detection of anti-PF4/heparin antibodies in patients suspected of having heparin-induced thrombocytopenia. *Thrombosis and Haemostasis* 2010; 104: 402-409
12. Marchetti M, Barelli S, Zermatten MG, Monnin-Respen F, Matthey-Guirao E, Nicolas N, Gomez F, Goodyer M, Gerschheimer C, Alberio L. Rapid and accurate Bayesian diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2020 Apr 2;135(14):1171-1184.

13. Meyer, O., et al. Rapid detection of heparin-induced platelet antibodies with particle gel immunoassay (ID-HPF4). *The Lancet* 354.9189 (1999): 1525-1526.
14. Minet V, Bailly N, Douxfils J, Osselaer JC, Laloy J, Chatelain C, et al. Assessment of the performances of AcuStar HIT and the combination with heparin-induced multiple electrode aggregometry: A retrospective study. *Thrombosis Research*. 2013;132(3):352-9.
15. Minet V, Baudar J, Bailly N, Douxfils J, Laloy J, Lessire S, et al. Rapid exclusion of the diagnosis of immune HIT by AcuStar HIT and heparin-induced multiple electrode aggregometry. *Thrombosis Research*. 2014;133(6):1074-8.
16. Nagler M, Bachmann LM, Cate HT, Cate-Hoek AT. Diagnostic value of immunoassays for heparin-induced thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2016;127(5):546-57.
17. Nagler, Michael, et al. Diagnostic value of immunoassays for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 127.5 (2016): 546-557.
18. O. Volod, Kitahara, S., and N. Farahani. Cost-effective HIT diagnosis: utilizing IgG-specific PF4 immunoassays reduces the number of confirmatory serotonin release assays without missing true HIT. *Hematol Transfus Int J* 1.1 (2015): 25-29.
19. Sang Hyuk Park, Seongsoo Jang, Hyeon Shim, Geum-Borae Park, Chan-Jeoung Park, Hyun-Sook Chi, Sang-Bum Hong. Usefulness of anti-PF4/heparin antibody test for intensive care unit patients with thrombocytopenia. *The Korean Journal of Hematology* 2012; 47: 39-43.
20. Sun L, Gimotty PA, Lakshmanan S, Cuker A. Diagnostic accuracy of rapid immunoassays for heparin-induced thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis. *Thrombosis and Haemostasis*. 2016;115(5):1044-55.
21. Sun, Lova, et al. Diagnostic accuracy of rapid immunoassays for heparin-induced thrombocytopenia. *Thrombosis and haemostasis* 116.05 (2016): 1044-1055.
22. Tomer, Aaron. A sensitive and specific functional flow cytometric assay for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *British journal of haematology* 98.3 (1997): 648-656.
23. Van Hoecke F, Devreese K. Evaluation of two new automated chemiluminescent assays (HemosIL AcuStar HIT-IgG and HemosIL AcuStar HIT-Ab) for the detection of heparin-induced antibodies in the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2012;34(4):410-6.
24. Vianello F, Sambado L, Scarparo P, Lombardi A, Bernardi D, Plebani M, et al. Comparison of three different immunoassays in the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2015;53(2):257-63.
25. Warkentin, Theodore E. Platelet count monitoring and laboratory testing for heparin-induced thrombocytopenia: recommendations of the College of American Pathologists. *Archives of pathology & laboratory medicine* 126.11 (2002): 1415-1423.
26. Wines BD, Tan CW, Duncan E, McRae S, Baker RI, Andrews RK, et al. Dimeric Fcγ₂R ectodomains detect pathogenic anti-platelet factor 4-heparin antibodies in heparin-induced thrombocytopenia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2018;16(12):2520-5.
27. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, Version 5.1.0 (Available at: https://handbook-5-1.cochrane.org/front_page.htm)
28. Oregon Health & Science University 홈페이지 Available from URL : <http://www.ohsu.edu>
29. 김민주, 김유진, 김정곤, 김태경, 양선미, 박세훈, 안태훈, 신익균, 방수미, 조은경, 신동복, 이재훈. 급성 관상동맥질환 환자에서 헤파린유도성 혈소판감소증의 빈도와 임상양상에 대한 후향적 고찰. *대한혈액학회지* 2005; 40: 28-33.
30. 김수영 등, 임상연구 문헌 분류도구 및 비무작위 연구의 비뮌립위험 평가도구(DAMI ver 2.0 및 RoBANS ver

- 2.0) 개정. 건강보험심사평가원 (2013).
31. 김재범, 박남희, 최세영. 대동맥 박리증 수술 후 발생한 혈전증을 동반한 헤파린 기인성 혈소판 감소증의 치료. 대한흉부외과학회지 2010; 43: 538-541.
 32. 대한내과학회. 해리슨내과학 편집위원회. 해리슨내과학 MIP2010.
 33. 대한진단검사의학회. 진단검사의학 제4판. 2010. 서울: 이퍼블릭.
 34. 송규섭 등. 입자겔면역분석법을 이용하여 진단한 헤파린유도성 혈소판감소증 2 예. 대한진단검사의학회지 26.5 (2006).
 35. 송석원, 홍유선, 광영란, 안신기. 헤파린 기인성 혈소판감소증 환자에서의 개심술. 대한흉부외과학회지 2002; 35: 475-478.
 36. 정희진, et al. "총대동맥할치환술 이후 혈액투석을 받은 환자에서 발생한헤파린 기인성 혈소판 감소증." Korean J Anesthesiol 50.5 (2006).
 37. 최희정, et al. "증례: 혈액투석 환자에서 발생한 헤파린 유발 혈소판 감소증 2 예." Kidney Research and Clinical Practice (구 대한신장학회지) 25.1 (2006): 135-140.

1. 의료기술재평가위원회

의료기술재평가위원회는 총 18명의 위원으로 구성되어 있으며, 항헤파린-PF4 항체[화학발광면역분석법] 안전성 및 유효성 평가를 위한 의료기술재평가위원회는 총 2회 개최되었다.

1.1 2019년 제3차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2020년 3월 20일 (금)
- 회의내용: 재평가 프로토콜 및 소위원회 구성 안 심의

1.2 2020년 제10차 의료기술재평가위원회

1.2.1 의료기술재평가위원회분과(서면)

- 회의일시: 2020년 10월 5일 (월)~2020년 10월 8일(목)
- 회의내용: 최종심의 사전검토

1.2.2 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2020년 10월 16일 (금)
- 회의내용: 최종심의 및 권고결정

2. 소위원회

향해파린-PF4 항체[화학발광면역분석법] 소위원회는 본 연구와 이해상충이 없는 임상 전문가를 무작위로 선정하였으며, 재평가위원회의 검토의견에 따라 전문분야는 순환기내과, 마취통증학과, 혈액종양내과, 흉부외과, 진단검사의학과, 근거기반의학 각1인을 포함하였다.

정기적인 내부 연구진 회의 개최를 통해 연구방향 및 진행 상황을 점검하며, 3회의 소위원회를 통해 평가를 위한 프로토콜 확정, 문헌선정, 자료분석, 결과도출 및 작성된 보고서의 검토 등에 참여하였다.

2.1 제1차 소위원회

- 회의일시: 2020년 5월 18일 (월) ~ 5월 25일 (월)
- 회의내용: 평가계획 및 평가방법 논의

2.2 제2차 소위원회(서면)

- 회의일시: 2020년 7월 10일 (금)
- 회의내용: 최종 선택문헌 및 보고서 기술 방법 확정

2.3 제3차 소위원회(대면 및 화상)

- 회의일시: 2020년 9월 17일 (목)
- 회의내용: 최종 보고서 검토, 결론 논의

3. 문헌검색 전략

3.1 국외 데이터베이스

3.1.1 Ovid MEDLINE (1946 to June 18, 2020) <검색일: 2020. 6. 19.>

No.	Searches	검색결과
1	exp Thrombocytopenia/	47,305
2	thrombocytopenia.mp.	58,661
3	HIT.mp.	25,224
4	or/1-3	97,049
5	exp Platelet Factor 4/	4,635
6	platelet factor 4	2,631
7	PF4.mp.	1,936
8	or/5-7	4,637
9	4 and 8	1,202
10	chemiluminescen*.mp.	22,298
11	exp Immunoassay/	486,611
12	immunoassay.mp.	73,513
13	CLIA.mp.	1,112
14	or/10-13	530,421
15	9 and 14	333
16	limit 15 to yr="2012-Current"	140

3.1.2 Ovid-Embase (1974 to 2020 June 18) <검색일: 2020. 6. 19.>

No.	Searches	검색결과
1	exp Thrombocytopenia/	171,019
2	thrombocytopenia.mp.	156,342
3	HIT.mp.	35,506
4	or/1-4	214,887
5	exp Platelet Factor 4/	5,011
6	platelet factor 4	4,592
7	PF4.mp.	3,471
8	or/5-7	7,560
9	4 and 8	2,730
10	chemiluminescen*.mp.	34,593
11	exp Immunoassay/	563,866
12	immunoassay.mp.	145,488
13	CLIA.mp.	3,680
14	or/10-13	606,270
15	9 and 14	1,195
16	limit 15 to yr="2012-Current"	647

3.1.3 Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) <검색일: 2020. 6. 22.>

No.	Searches	검색결과
1	thrombocytopenia	9,765
2	MeSH descriptor: [Thrombocytopenia] explode all trees	1,245
3	HIT	1,525
4	#1 or #2 or #3	11,341
5	Platelet Factor 4	2,834
6	MeSH descriptor: [Platelet Factor 4] explode all trees	113
7	PF4	140
8	#5 or #6 or #7	2,868
9	#4 and #8	386
10	chemiluminescen*	841
11	Immunoassay	3,194
12	MeSH descriptor: [Immunoassay] explode all trees	4,548
13	CLIA	160
14	#10 or #11 or #12 or #13	7,847
15	#9 and #14	15
16	Limit: with Publication Year from 2012 to 2020, in Trials	5

3.2 국내 데이터 베이스

3.2.1 KoreaMed <검색일자: 2020. 7. 1.>

No.	Searches	검색결과	비고
1	Heparin induced thrombocytopenia	31	
2	(PF4 OR platelet factor 4)	12	영문 검색
3	Heparin antibody test	5	
4	소계	48	-

3.2.2 KMBASE <검색일자: 2020. 7. 1.>

No.	Searches	검색결과	비고
1	Heparin induced thrombocytopenia	33	
2	platelet factor 4	30	일반검색 전체
3	Heparin antibody test	1	
4	헤파린 유도성 혈소판 감소증	1	
5	소계	65	-

3.2.3 RISS <검색일자: 2020. 7. 1.>

No.	Searches	검색결과	비고
1	Heparin induced thrombocytopenia	44	
2	platelet factor 4	35	국내학술 논문검색
3	Heparin antibody test	18	
4	헤파린 유도성 혈소판 감소증	2	
6	소계	99	-

3.2.4 KISS <검색일자: 2020. 4. 24.>

No.	Searches	검색결과	비고
1	Heparin induced thrombocytopenia	19	의학학 분야 전체검색
2	Heparin antibody test	7	
3	헤파린 유도성 혈소판 감소증	1	
4	소계	27	-

3.2.5 NDSL <검색일자: 2020. 7. 1.>

No.	Searches	검색결과	비고
1	Heparin induced thrombocytopenia	23	국내논문 상세검색
2	platelet factor 4	16	
3	Heparin antibody test	7	
4	헤파린 유도성 혈소판 감소증	3	
5	소계	49	-

4. 최종 선택문헌 목록

연번	1저자	제목	서지정보
1	Marchetti M	Rapid and Accurate Bayesian Diagnosis of Heparin-induced thrombocytopenia.	Blood. 2020;135(14):1171-1184.
2	Wines BD	Dimeric Fcγ ₂ R ectodomains detect pathogenic anti-platelet factor 4-heparin antibodies in heparin-induced thrombocytopenia.	Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2018;16(12):2520-5.
3	Favaloro EJ	HIT or miss? A comprehensive contemporary investigation of laboratory tests for heparin induced thrombocytopenia.	Pathology. 2018;50(4):426-36.
4	Bancova A	Rapid immunoassays for diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia: Comparison of diagnostic accuracy, reproducibility, and costs in clinical practice.	PLoS ONE. 2017;12(6): e0178289.
5	Vianello F	Comparison of three different immunoassays in the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia.	Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2015;53(2):257-63.
6	Minet V	Rapid exclusion of the diagnosis of immune HIT by AcuStar HIT and heparin-induced multiple electrode aggregometry.	Thrombosis Research. 2014;133(6):1074-8.
7	Minet V	Assessment of the performances of AcuStar HIT and the combination with heparin-induced multiple electrode aggregometry: A retrospective study.	Thrombosis Research. 2013;132(3):352-9.
8	Althaus K	Evaluation of automated immunoassays in the diagnosis of heparin induced thrombocytopenia.	Thrombosis Research. 2013;131(3):e85-e 90.
9	Van Hoecke F	Evaluation of two new automated chemiluminescent assays (HemosIL AcuStar HIT-IgG and HemosIL AcuStar HIT-Ab) for the detection of heparin-induced antibodies in the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia.	International Journal of Laboratory Hematology. 2012;34(4):410-6.
10	Legnani C	Legnani C, Cini M, Pili C, Boggian O, Frascaro M, Palareti G. Evaluation of a new automated panel of assays for the detection of anti-PF4/heparin antibodies in patients suspected of having heparin-induced thrombocytopenia.	Thrombosis and Haemostasis 2010; 104: 402-409

5. 자료추출 서식

자료추출 진단검사평가

연번(Ref ID)																																																																										
1저자(출판연도)																																																																										
연구특성	<ul style="list-style-type: none"> • 연구수행국가* • 연구설계 • 연구목적 • 연구기관 																																																																									
연구방법	<ul style="list-style-type: none"> • 연구대상자 <ul style="list-style-type: none"> - 대상자 정의, 선택/배제기준, 대상자 수, 검사수행목적 등 • 검사법 <ul style="list-style-type: none"> - (중재/비교) 시술명(장비, cutoff), 참고표준검사 등 																																																																									
연구결과-안전성	<ul style="list-style-type: none"> • 해당없음 																																																																									
연구결과-유효성	<ul style="list-style-type: none"> • 유효성 <ul style="list-style-type: none"> 1) 진단정확성 <ul style="list-style-type: none"> · 민감도 (sensitivity), 특이도 (specificity) · 양성/음성예측도 (positive/negative predictive value) · 양성/음성우도비 (positive/negative likelihood ratio) <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th> <th colspan="2">표준검사</th> <th rowspan="2">총</th> <th colspan="2" rowspan="2"></th> <th colspan="2">표준검사</th> <th rowspan="2">총</th> </tr> <tr> <th>D+</th> <th>D-</th> <th>D+</th> <th>D-</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3" style="text-align: center;">중재 검사</td> <td style="text-align: center;">T+</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td rowspan="3" style="text-align: center;">비교 검사</td> <td style="text-align: center;">T+</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">T-</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">T-</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">총</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">총</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th></th> <th>Sn*(%)</th> <th>Sp*(%)</th> <th>ppv(%)</th> <th>npv(%)</th> <th>FP(%)</th> <th>FN(%)</th> <th>LR+</th> <th>LR-</th> <th>Accuracy*(%)</th> <th>AUC (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IgG</td> <td style="text-align: center;">-</td> <td style="text-align: center;">-</td> <td style="text-align: center;">-</td> <td style="text-align: center;">-</td> <td style="text-align: center;">-</td> <td style="text-align: center;">-</td> <td style="text-align: center;">-</td> <td style="text-align: center;">-</td> <td style="text-align: center;">-</td> <td style="text-align: center;">-</td> </tr> <tr> <td>IgGAM</td> <td style="text-align: center;">-</td> <td style="text-align: center;">-</td> <td style="text-align: center;">-</td> <td style="text-align: center;">-</td> <td style="text-align: center;">-</td> <td style="text-align: center;">-</td> <td style="text-align: center;">-</td> <td style="text-align: center;">-</td> <td style="text-align: center;">-</td> <td style="text-align: center;">-</td> </tr> </tbody> </table> <p style="margin-top: 10px;">*가능한 결과값을 추출함</p> <ul style="list-style-type: none"> 2) 경제성 관련 결과변수 <ul style="list-style-type: none"> · 비용, 비용-효과성 (Incremental Cost-Effectiveness Ratio, ICER) · 순화폐편익 (Net monetary benefit) 			표준검사		총			표준검사		총	D+	D-	D+	D-	중재 검사	T+				비교 검사	T+				T-				T-				총				총					Sn*(%)	Sp*(%)	ppv(%)	npv(%)	FP(%)	FN(%)	LR+	LR-	Accuracy*(%)	AUC (95% CI)	IgG	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IgGAM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
				표준검사					총			표준검사		총																																																												
		D+	D-	D+	D-																																																																					
중재 검사	T+				비교 검사	T+																																																																				
	T-					T-																																																																				
	총					총																																																																				
	Sn*(%)	Sp*(%)	ppv(%)	npv(%)	FP(%)	FN(%)	LR+	LR-	Accuracy*(%)	AUC (95% CI)																																																																
IgG	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-																																																																
IgGAM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-																																																																
결론																																																																										
비고	참고사항 등																																																																									

* 제 1저자 기준

6. 비뚤림위험 평가도구

QUADAS-2

연번(Ref ID):	
1저자(출판연도):	
평가기준	평가결과
영역 1: 환자선택	
비뚤림 위험	
환자 선택 방법을 기술하십시오:	
1 대상군은 연속적 표본 또는 무작위 표본이었는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2 환자-대조군 설계를 피하였는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
3 해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
환자군 선택에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
적용성에 대한 우려	
포함된 환자군(사전 검사, 증상, 중재검사의 사용목적 그리고 세팅)을 기술하십시오:	
포함된 환자군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?	우려: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
영역 2: 중재검사(들)	
만약 한 개 이상의 중재검사가 사용된 경우, 각각의 검사에 대해 완성하십시오.	
비뚤림 위험	
중재검사에 대해 기술하고, 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하십시오:	
1 중재검사 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2 임계치가 사용되었을 경우, 이는 사전에 명시되었는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
중재검사의 수행 또는 해석과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
적용성에 대한 우려	
중재검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?	우려: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
영역 3: 참고표준 검사	
비뚤림 위험	
참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하십시오:	

1	참고표준 검사는 대상 질병상태를 정확히 구분할 것 같은가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2	참고표준 검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
	참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
적용성에 대한 우려		
	참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?	우려: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
영역 4: 연구진행과 시점		
비뚤림 위험		
중재검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하십시오: 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하십시오:		
1	중재검사(들)와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2	모든 환자들은 참고표준 검사를 받았는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
3	환자들은 동일한 참고표준 검사를 받았는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
4	모든 환자가 분석에 포함되었는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
	연구진행 과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실

발행일 2021. 2. 28.

발행인 한 광 협

발행처 한국보건의료연구원

이 책은 한국보건의료연구원에 소유권이 있습니다.
한국보건의료연구원의 승인 없이 상업적인 목적으로
사용하거나 판매할 수 없습니다.

ISBN : 978-89-6834-720-7